

## PROCESS FOR PRODUCTION OF HETEROCYCLE-SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVE

**Publication number:** WO2009081970 (A1)

**Publication date:** 2009-07-02

**Inventor(s):** NIIJIMA JUN [JP]; YOSHIZAWA KAZUHIRO [JP]; KOSAKA YUKI [JP]; ABE SHINYA [JP] +

**Applicant(s):** EISAI R&D MAN CO LTD [JP]; NIIJIMA JUN [JP]; YOSHIZAWA KAZUHIRO [JP]; KOSAKA YUKI [JP]; ABE SHINYA [JP] +

### Cited documents:

JP2001525802T (T)

JP2005533052T (T)

JP2006248938 (A)

WO2007052615 (A1)

### Classification:

- **international:** C07D413/04; A61P31/10; C07D413/14; C07F5/02; A61K31/4439; C07D413/00; A61P31/00; C07F5/00; A61K31/4427

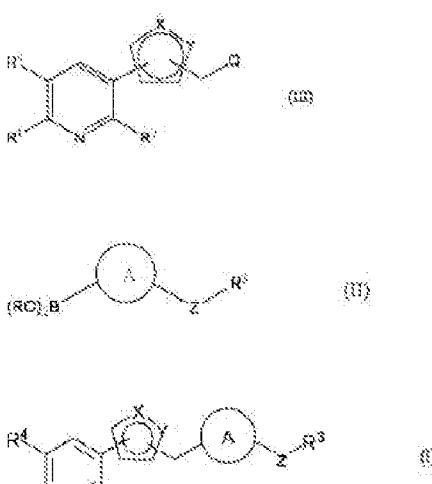
- **European:** C07D496/04; C07D213/46; C07D213/643

**Application number:** WO2008JP73545 20081225

**Priority number(s):** US20070016791P 20071226

### Abstract of WO 2009081970 (A1)

Disclosed is a process for efficiently producing a heterocycle-substituted pyridine derivative. Specifically disclosed is a process for producing a compound represented by Formula (I), which comprises the step of reacting a compound represented by Formula (III) with a compound represented by Formula (II) in a solvent in the presence of a Pd catalyst and a base. In Formulae (I) to (III), R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or the like; R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-6 alkyl group, an amino group which may be protected by a protective group or the like; one of X and Y represents a nitrogen atom and the other represents a nitrogen atom or an oxygen atom; Q represents a leaving group; the ring A represents a 5- or 6-membered heteroaryl or benzene ring which may have one or two halogen atoms or C<sub>1</sub>-6 alkyl groups; Z represents a single bond, a methylene group, an ethylene group, an oxygen atom or the like; R represents a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-6 alkyl group or the like; R<sub>3</sub> represents a hydrogen atom, a halogen atom or the like; and R<sub>4</sub> represents a hydrogen atom or a halogen atom, provided that all of R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> do not represent a hydrogen atom when Z represents a single bond or when R<sub>3</sub> represents a hydrogen atom.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年7月2日 (02.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/081970 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 413/04 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)  
A61P 31/10 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒112808 東京都文京区小石川四丁目6番10号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/073545

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日:

2008年12月25日 (25.12.2008)

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 新島淳 (NIIJIMA, Jun) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 吉澤一洋 (YOSHIZAWA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山22番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 小坂由紀 (KOSAKA, Yukie) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山22番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 阿部信

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

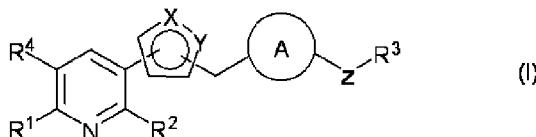
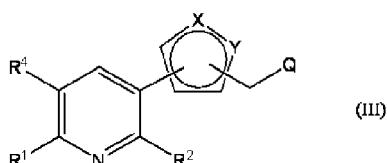
(30) 優先権データ:

61/016,791 2007年12月26日 (26.12.2007) US

/続葉有

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF HETEROCYCLE-SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヘテロ環置換ピリジン誘導体の製造方法



**(57) Abstract:** Disclosed is a process for efficiently producing a heterocycle-substituted pyridine derivative. Specifically disclosed is a process for producing a compound represented by Formula (I), which comprises the step of reacting a compound represented by Formula (III) with a compound represented by Formula (II) in a solvent in the presence of a Pd catalyst and a base. In Formulae (I) to (III), R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom or the like; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, an amino group which may be protected by a protective group or the like; one of X and Y represents a nitrogen atom and the other represents a nitrogen atom or an oxygen atom; Q represents a leaving group; the ring A represents a 5- or 6-membered heteroaryl or benzene ring which may have one or two halogen atoms or C<sub>1-6</sub> alkyl groups; Z represents a single bond, a methylene group, an ethylene group, an oxygen atom or the like; R represents a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group or the like; R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or the like; and R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a halogen atom, provided that all of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> do not represent a hydrogen atom when Z represents a single bond or when R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom.

**(57) 要約:** 本発明の目的は、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の効率的な製造方法を提供する。本発明によれば、下式 (III) で表される化合物と、溶媒中で、Pd触媒および塩基の存在下、下式 (II) で表される化合物と、を反応させる工程を含む、下式 (I) で表わされる化合物を製造する方法: 式中、R<sup>1</sup>が、水素原子等を意味し; R<sup>2</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、保護基で保護されていてもよいアミノ基等を意味し; XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し; Qが、脱離基を意味し; 環Aが、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個もしくは2個有していてもよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し; Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子等を意味し; Rが、水

/続葉有

WO 2009/081970 A1



也 (ABE, Shinya) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市  
東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所  
所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒  
1066123 東京都港区六本木 6-10-1 六本木ヒルズ  
森タワー 23 階 TM I 総合法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GI, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,  
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,  
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

---

素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基等を意味し； R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子等を意味し； R<sup>4</sup>が、水素原  
子またはハロゲン原子を意味する。ただし、Zが単結合である場合またはR<sup>3</sup>が水素原子である場合に、R<sup>1</sup>、  
R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>は同時に水素原子とならない。

## 明 細 書

### ヘテロ環置換ピリジン誘導体の製造方法

#### 技術分野

[0001] 本発明は、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の製造方法に関する。

#### 背景技術

[0002] 近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。したがって、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

[0003] 抗真菌剤の分野では、従来、例えば、深在性の真菌症の治療にはポリエン系のアムホテリシンBやアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

[0004] 近年、新規メカニズムの1, 3- $\beta$ -グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスボファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

[0005] このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。

かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する関連技術として、特許文献1および2がある。特許文献1および2には、GPI(glycosylphosphatidyl-inositol)アンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害することで細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示すピリジン誘導体が記載されている。

[0006] このような状況下において、特許文献3には、従来の抗真菌剤にはない優れた抗真

菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤として、  
ヘテロ環置換ピリジン誘導体が提案されている。

- [0007] 特許文献1:国際公開第02/04626号パンフレット
- 特許文献2:国際公開第05/033079号パンフレット
- 特許文献3:国際公開第07/052615号パンフレット

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明の目的は、かかるヘテロ環置換ピリジン誘導体の効率的な製造方法および該ヘテロ環置換ピリジン誘導体の製造に有用な中間体を提供することにある。

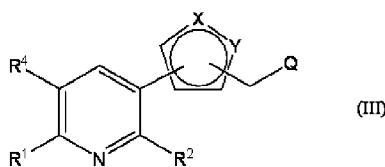
#### 課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、上記課題に対し鋭意検討を重ねた結果、特定のカップリング反応を用いることにより、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の効率的な製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。

- [0010] すなわち、本発明の第1の態様では、

[1] 下式(III)

[化1]



で表される化合物と、溶媒中で、Pd触媒および塩基の存在下、

下式(II)

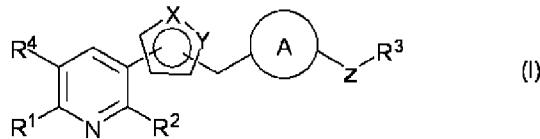
[化2]



で表される化合物と、を反応させる工程を含む、

下式(I)

[化3]



で表わされる化合物を製造する方法:

式中、

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-$ ( $R^{11}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-$ ( $R^{12}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基)、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を意味し；

$R^2$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、保護基で保護されていてもよいアミノ基、またはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味し；

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；

Qが、脱離基を意味し；

環Aが、ハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個もしくは2個有していてもよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し；

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、または $-SCH_2-$ を意味し；

Rが、水素原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を意味し、二つのRがいずれも $C_{1-6}$ アルキル基の場合は、一緒になって環を形成してもよく；

$R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 $\alpha$ から選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5もしくは6員ヘテロアリール基、または5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し；

$R^4$ が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

ただし、Zが単結合である場合または $R^3$ が水素原子である場合に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ は同時に水素原子とならない。

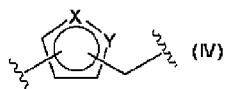
[置換基群α]

ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、および $C_{2-6}$ アルキニル基。

[2] 前記式(III)におけるQが、ハロゲン原子または置換スルホニルオキシ基である、前記[1]記載の製造方法。

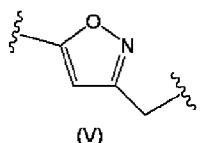
[3] 前記式(I)における

[化4]



で表される部分構造が、下記の部分構造である前項[1]または[2]のうち何れか一項に記載の製造方法。

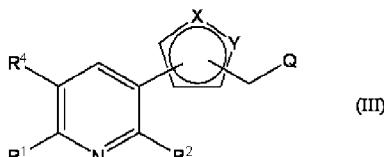
[化5]



[4] 前記 $R^2$ が、保護基で保護されていてもよいアミノ基の場合、前記保護基を脱保護する工程をさらに含む、前項[1]ないし[3]のうち何れか一項に記載の製造方法。

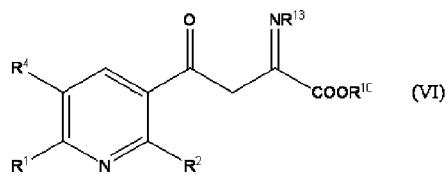
[5] 前記下式(III)

[化6]



で表わされる化合物は、

[化7]



で表される化合物を環化反応させる工程と、

還元反応を行う工程と、

次いで、ハロゲン化を行う工程と、

を含む前項[1]ないし[4]のうち何れか一項に記載の製造方法：

(上式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、及びQは上記と同じ定義であり、

R<sup>10</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、

R<sup>13</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)。

[6]前記R<sup>2</sup>が保護基を有するアミノ基の場合、前記還元反応の後に、前記保護基を脱保護する工程をさらに含む、前[5]項に記載の製造方法：

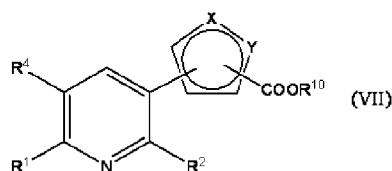
[7] 前記R<sup>2</sup>がアミノ基の場合、前記アミノ基を保護する工程をさらに含む、前項[5]または[6]に記載の製造方法、

を提供する。

[0011] また、本発明の第2の態様では、

[8] 下式(VII)

[化8]



で表される化合物またはその塩：

式中、

R<sup>1</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R<sup>11</sup>-NH-(R<sup>11</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)、R<sup>12</sup>-(CO)-NH-(R<sup>12</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基)、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アル

キル基を意味し；

$R^2$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、保護基で保護されていてもよいアミノ基、またはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味し；

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；

$R^4$ が、水素原子またはハロゲン原子を意味し、

$R^{10}$ が、水素原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

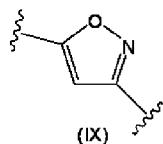
[9] 前記式(VII)における

[化9]



で表される部分構造が、下記の部分構造である前項[8]に記載の化合物またはその塩；

[化10]



を提供する。

[0012] さらに、本発明の第3の態様では、

[10] 下式(X)

[化11]



で表される化合物またはその塩；

式中、

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-$ ( $R^{11}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-$ ( $R^{12}$ が、 $C_{1-6}$ アルキ

ル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基)、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し;

R<sup>2</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、保護基で保護されていてもよいアミノ基、またはジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味し;

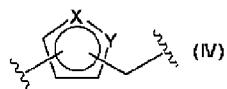
XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し;

Wが、水酸基、ハロゲン原子、または置換スルホニルオキシ基を意味し;

R<sup>4</sup>が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

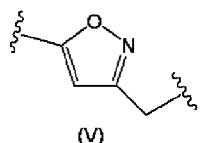
[11] 前記式(X)における

[化12]



で表される部分構造が、下記の部分構造である前項[10]に記載の化合物またはその塩;

[化13]

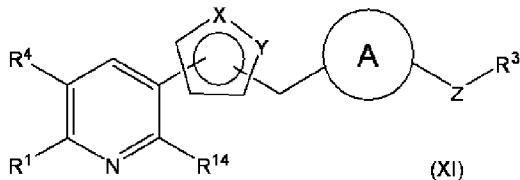


を提供する。

[0013] またさらに、本発明の第4の態様では、

[12] 下式(XI)

[化14]



で表わされる化合物またはその塩:

式中、

R<sup>1</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R<sup>11</sup>-NH-(R<sup>11</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒ

ドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)、R<sup>12</sup>—(CO)—NH—(R<sup>12</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基)、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し；

R<sup>14</sup>が、保護基で保護されたアミノ基を意味し；

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；

環Aが、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個もしくは2個有していてよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し；

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、—CH<sub>2</sub>O—、—OCH<sub>2</sub>—、—NH—、—CH<sub>2</sub>NH—、—NHCH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>S—、または—SCH<sub>2</sub>—を意味し；

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群αから選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5もしくは6員ヘテロアリール基、または5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し；

R<sup>4</sup>が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

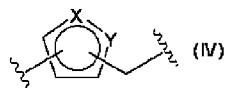
ただし、Zが単結合である場合またはR<sup>3</sup>が水素原子である場合に、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は同時に水素原子とならない。

#### [置換基群α]

ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、およびC<sub>2-6</sub>アルキニル基。

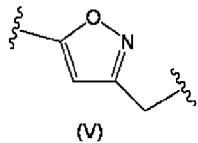
#### [13] 前記式(XI)における

#### [化15]



で表される部分構造が、下記の部分構造である前項[12]に記載の化合物またはその塩；

[化16]

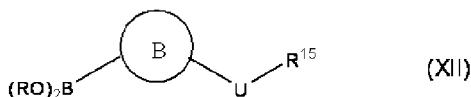


を提供する。

[0014] さらにまた、本発明の第5の態様では、

[14] 下式(XII)

[化17]



で表される化合物またはその塩：

式中、

環Bが、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個もしくは2個有していてよいベンゼン環を意味し；

Uが、-CH<sub>2</sub>O-を意味し；

Rが、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、二つのRがいずれもC<sub>1-6</sub>アルキル基の場合は、一緒になって環を形成してもよく；

R<sup>15</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群αから選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてよいピリジン環を意味する。

#### [置換基群α]

ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、およびC<sub>2-6</sub>アルキニル基。を提供する。

#### 発明の効果

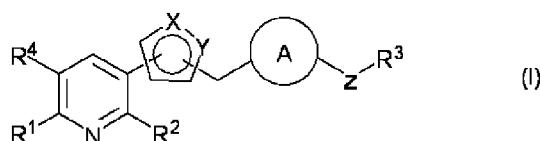
[0015] 本発明の製造方法によれば、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の効率的な製造方法、及び該ヘテロ環置換ピリジン誘導体の製造に有用な中間体が提供され、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の工業的規模での製造を実現することが可能となる。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0016] 以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。

[0017] 本発明は、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の製造方法に関し、

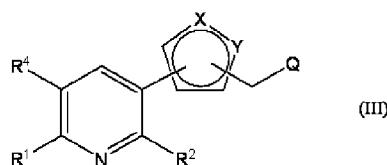
[化18]



で表わされる化合物は、

下式(III)

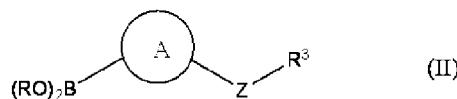
[化19]



で表される化合物に、溶媒中で、Pd触媒および塩基の存在下、

下式(II)

[化20]

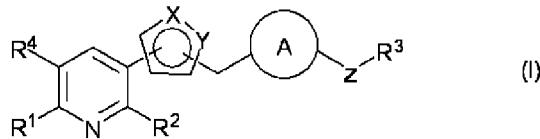


で表される化合物を反応させる工程を含み、前記R<sup>2</sup>が保護基で保護されていてもよいアミノ基の場合、前記保護基を脱保護する工程をさらに行うことにより製造できる。

なお、上記式(I)、(III)及び(II)中における環A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、Z、QおよびRは、前記定義と同意義を意味する。

[0018] 本発明の製造方法により得られるヘテロ環置換ピリジン誘導体は、前述の特許文献3である、国際公開第07/052615号パンフレットにより公知であり、下記式(I)

[化21]



により表わされる化合物またはその塩が含まれる。なお、上記式(I)における環A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、YおよびZは、前記定義と同意義を意味する。

[0019] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

[0020] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生じ得るすべての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の製造方法により製造される化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一の結晶形であっても二以上の結晶形からなる混合物であってもよい。そして、本発明化合物には無水物と水和物等の溶媒和物とが包含される。

[0021] 本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2

ートリメチルプロピル基、1, 2, 2ートリメチルプロピル基、1ーエチルー1ーメチルプロピル基、1ーエチルー2ーメチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、nープロピル基、イソプロピル基、nーブチル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基等であり、より好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基である。

- [0022] 本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1ープロペニル基、2ープロペニル基、1ーブテニル基、2ーブテニル基、3ーブテニル基、2ーメチルー1ープロペニル基、ペンテニル基、3ーメチルー2ーブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1ープロペニル基、2ープロペニル基、1ーブテニル基、2ーブテニル基、3ーブテニル基、2ーメチルー1ープロペニル基、3ーメチルー2ーブテニル基等である。
- [0023] 本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1ープロピニル基、2ープロピニル基、1ーブチニル基、2ーブチニル基、3ーブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1ープロピニル基、2ープロピニル基、1ーブチニル基、2ーブチニル基、3ーブチニル基等である。
- [0024] 本明細書において使用する「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。
- [0025] 本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシ基、エトキシ基、nープロポキシ基、イソプロポキシ基、nーブトキシ基、イソブトキシ基、secーブトキシ基、tertーブトキシ基、nーペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、secーペンチルオキシ基、ネオー・ペンチルオキシ基、1ーメチルブトキシ基、2ーメチルブ

トキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

- [0026] 本明細書において使用する「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、水酸基で置換した基を意味し、具体的には、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-n-プロピル基、2-ヒドロキシ-n-プロピル基、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、1-ヒドロキシ-イソプロピル基、2-ヒドロキシ-イソプロピル基、3-ヒドロキシ-イソプロピル基、1-ヒドロキシ-tert-ブチル基等が挙げられ、好ましくは、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基等である。
- [0027] 本明細書において使用する「シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、シアノ基で置換した基を意味し、具体的には、シアノメチル基、シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノ-n-プロピル基、2-シアノ-n-プロピル基、3-シアノ-n-プロピル基、1-シアノ-イソプロピル基、2-シアノ-イソプロピル基、3-シアノ-イソプロピル基、1-シアノ-tert-ブチル基等が挙げられ、好ましくは、シアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基等である。
- [0028] 本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0029] 本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前

記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基」の末端に、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシカルボニルメチル基、メキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基等が挙げられる。

- [0030] 本明細書において使用する「C<sub>6-10</sub> アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。
- [0031] 本明細書中において使用する「C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メキシメチル基、エトキシメチル基、n-プロポキシメチル、メキシエチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。
- [0032] 本明細書において使用する「脱離基」とは、クロスカッピング反応中、脱離基として作用する基を意味し、ハロゲン原子、置換スルホニルオキシ基等が挙げられる。
- [0033] 本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。
- [0034] 本明細書において使用する「置換スルホニルオキシ基」とは、スルホニルオキシ基に任意の一つの置換基が結合したスルホニルオキシ基を意味する。置換基としては、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基、ニトロ基またはフェニル基で置換されてもよいフェニル基またはC<sub>1-6</sub> アルキル基が挙げられ、具体的には例えば、パラトルエンスルホニルオキシ基、ベンジルスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。
- [0035] 本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。
- [0036] 本明細書において使用する「5もしくは6員のヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5もしくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族の環を意味する。具体的には例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、トリアゾール環(1, 2, 3-

トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環等)、テトラゾール環(例えば1H-テトラゾール環、2H-テトラゾール環等)、チアゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環等が挙げられ、イソキサゾール環がより好ましい。

[0037] 本明細書において使用する「5もしくは6員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5もしくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えば、フリル基(例えば2-フリル基、3-フリル基等)、チエニル基(例えば2-チエニル基、3-チエニル基等)、ピロリル基(例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基等)、ピリジル基(例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等)、ピラジニル基、ピリダジニル基(例えば3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基等)、ピリミジニル基(例えば2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等)、トリアゾリル基(例えば1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基等)、テトラゾリル基(例えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等)、チアゾリル基(例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等)、ピラゾリル基(例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等)、オキサゾリル基(例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等)、イソキサゾリル基(例えば3-イソキサゾリル基、4-イソキサゾリル基、5-イソキサゾリル基等)、イソチアゾリル基(例えば3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基等)、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基等が挙げられる。

[0038] 本明細書において使用する「5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5もしくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

。

[0039] 本明細書中において使用する「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した

基を意味し、具体的には例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-イソプロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-イソブチルアミノ基、N, N-ジ-sec-ブチルアミノ基、N, N-ジ-tert-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-ブロピル-N-メチルアミノ基、N-イソブロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等である。

[0040] 本明細書において使用する「置換基を1個または2個有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または2個の置換基を有してもよいことを意味する。

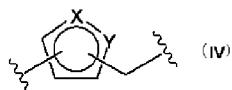
[0041] R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、特に、水素原子、アミノ基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく、該C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基としては、メトキシメチル基が好ましい。

[0042] R<sup>2</sup>は、水素原子、保護基で保護されていてもよいアミノ基、またはジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味し、保護基で保護されていてもよいアミノ基が好ましい。ここで、「保護基で保護されていてもよいアミノ基」の「保護基」としては、以下に限定されるわけではないが、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブロトキシカルボニル基などのカルバメート類、または、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基などのアミド基などが挙げられる。R<sup>2</sup>が保護基で保護されていてもよいアミノ基の場合、アミノ基の1つの水素を保護基で保護してもよく、またはアミノ基の2つの水素を保護基で保護してもよい。本発明の製造方法で用いるアミノ基の保護基としては、アセチル基、ピバロイル基、tert-ブロトキシカルボニル基が好ましく、ピバロイル基、tert-ブロトキシカルボニル基がより好ましい。

[0043] XおよびYの一方は、窒素原子を、他方は、窒素原子または酸素原子を意味する。

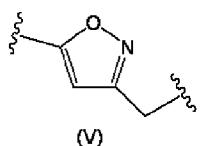
[0044] XおよびYを含む下式(IV)

[化22]



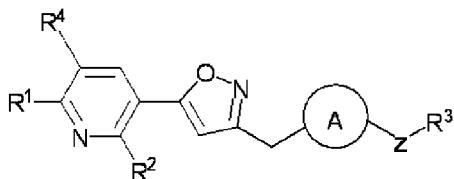
で表される部分構造は、下記に表されるようなイソキサゾール骨格を有する構造が好ましい。

[0045] [化23]



例えば、式(V)の部分構造を有する場合は、本発明の製造方法により製造される化合物の構造は下式のようになる。

[0046] [化24]



[0047] 環Aは、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個もしくは2個を有していてよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し、ピリジン環、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、またはピロール環である場合が好ましく、さらに、ピリジン環、ベンゼン環、またはチオフェン環が好ましく、特に、ピリジン環またはベンゼン環が好ましい。

[0048] Zは、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>S-、または-SCH<sub>2</sub>-を意味し、このうちメチレン基、酸素原子、-CH<sub>2</sub>O-、または-OCH<sub>2</sub>-が好ましく、特に、酸素原子、-C(=O)O-、または-O-C(=O)-が好ましい。

[0049] R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群αから選ばれる置換基を1個または2個有していてよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、または5もしくは6員環ヘテロアリール基を意味する。

[置換基群  $\alpha$  ]

ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、およびC<sub>2-6</sub>アルキニル基

[0050] R<sup>3</sup>として好ましい基を例示すると、n-ブチル基、シクロプロピル基、フェニル基、フルオロフェニル基、フリル基、クロロフリル基、メチルフリル基、チエニル基、プロモチエニル基、メチルチエニル基、ピリジル基、またはメチルピリジル基が挙げられ、特に、n-ブチル基、シクロプロピル基、フェニル基、フルオロフェニル基、ピリジル基、またはメチルピリジル基が好ましい。

[0051] ZおよびR<sup>3</sup>は、それぞれ任意の組合せにより、環Aの置換基を構成することができる。そのように構成される環Aの置換基としてのR<sup>3</sup>-Z-の好ましい例を例示すると、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシメチル基、6-メチルピリジン-2-イルオキシメチル基、ピリジン-2-イルメトキシ基、6-メチルピリジン-2-イルメトキシ基、4-メチルピリジン-2-イルメトキシ基、ブトキシメチル基、またはシクロプロピルメトキシ基が挙げられる。

[0052] 本発明の製造方法により製造される、好ましい化合物は、

3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(4-メチルピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-ビリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-ブトキシメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-フェノキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

6-メトキシメチル-3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(4-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(6-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(6-フェノキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；  
3-(3-(6-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；  
3-(3-(4-(5-クロロ-フラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；  
3-(3-(4-フェニルアミノメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；  
3-(3-(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(4-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(4-(4-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(4-(6-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(6-フェノキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；  
3-(3-(6-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；

3-(3-(4-(5-クロローフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-フェニルアミノメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(4-(チアゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

3-(3-(5-(4-フルオロフェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン;

6-メトキシメチル-3-(3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

6-メチル-3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

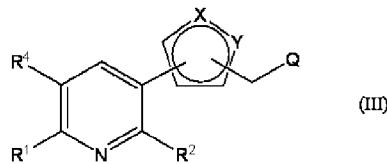
5-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン;

3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン;

等である。

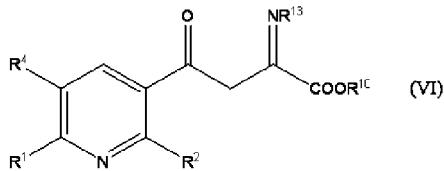
[0053] 本発明の製造方法に用いる、出発物質としての式(III)で表わされる化合物は、

[化25]



下式(VI)

[化26]



で表される化合物を環化反応させる工程と、還元反応を行う工程と、次いで、ハロゲン化を行う工程と、を含む製造方法により製造できる。なお、R<sup>2</sup>が保護基を有するアミノ基の場合、前述の還元反応の後に、前記保護基を脱保護する工程をさらに行うことによって、式(III)で表わされる化合物を製造することもできる。かかる場合のアミノ基の保護基としては、以下に限定されるわけではないが、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基などのカルバメート類、または、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基などのアミド基などが挙げられ、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基、tert-ブロキシカルボニル基が好ましく、ピバロイル基がより好ましい。

[0054] (上式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、及びQは上記と同じ定義であり、

R<sup>10</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、

R<sup>13</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)。

上式中、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表しているが、本発明には化合物の構造上生じ得るすべての幾何異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。

[0055] R<sup>10</sup>は、メチル基、エチル基が好ましく、R<sup>13</sup>は水素原子が好ましい。なお、式(VI)で表わされる化合物の環化反応と、その後に続き還元反応及びハロゲン化反応については、後述する一般的製造方法にて詳述する。

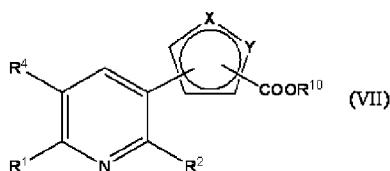
[0056] R<sup>2</sup>がアミノ基の場合、必要に応じて、前記アミノ基を保護する工程をさらに含むことができる。アミノ基を保護する保護基としては、アセチル基、ピバロイル基、tert-ブロキシカルボニル基が好ましく、ピバロイル基、tert-ブロキシカルボニル基がより好ましい。

[0057] 式(III)中、Qとしては、ハロゲン原子または置換スルホニルオキシ基が好ましい。Q

がハロゲン原子の場合、塩素原子、臭素原子が好ましく、塩素原子がより好ましい。また、Qが置換スルホニルオキシ基である場合、パラトルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基が好ましく、パラトルエンスルホニルオキシ基がより好ましい。

[0058] 次に、上記式(I)で表わされる化合物を製造するにあたり、有用な中間体について説明する。具体的には、本発明の一の態様では、下式(VII)

[化27]



で表される化合物またはその塩を提供する。

ここで、上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X、およびYは上記と同じ定義であり、R<sup>10</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

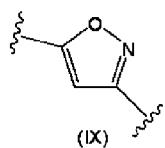
[0059] 前記式(VII)における

[化28]



で表される部分構造が、下記に表されるようなイソキサゾール骨格を有する構造であることが好ましい。

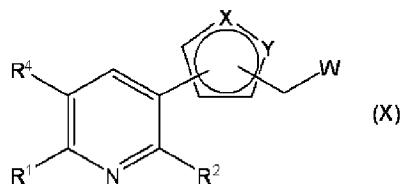
[化29]



[0060] また、R<sup>10</sup>は、メチル基、エチル基が好ましく、エチル基がより好ましい。

[0061] また、上記式(I)で表わされる化合物を製造するにあたり、別の有用な中間体について説明する。具体的には、本発明の別の態様では、下式(X)

[化30]

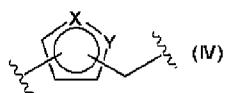


で表される化合物またはその塩を提供する。

ここで、上記式中、上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X、およびYは上記と同じ定義であり、Wが、水酸基、ハロゲン原子、または置換スルホニルオキシ基を意味する。

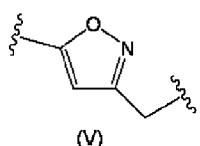
[0062] 前記式(X)における

[化31]



で表される部分構造が、下記に表されるようなイソキサゾール骨格を有する構造であることが好ましい。

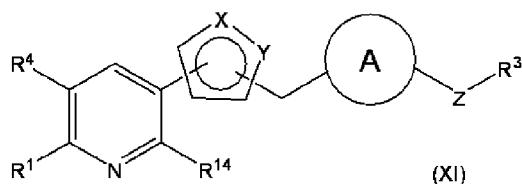
[化32]



[0063] また、Wは、水酸基、塩素原子、臭素原子、パラトルエンスルホニルオキシ基が好ましく、水酸基、塩素原子がより好ましい。

[0064] さらに、上記式(I)で表わされる化合物を製造するにあたり、さらに別の有用な中間体について説明する。具体的には、本発明のさらに別の態様では、下式(XI)

[化33]



で表わされる化合物またはその塩を提供する。

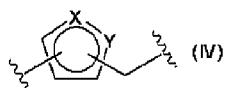
ここで、上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、Zおよび環Aは上記と同じ定義であり、R<sup>14</sup>が、保護基で保護されたアミノ基を意味する。

ただし、Zが単結合である場合またはR<sup>3</sup>が水素原子である場合に、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は

同時に水素原子とならない。

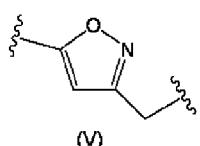
[0065] 前記式(XI)における

[化34]



で表される部分構造が、下記に表されるようなイソキサゾール骨格を有する構造であることが好ましい。

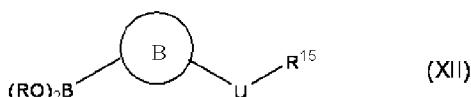
[化35]



[0066] また、R<sup>14</sup>におけるアミノ基を保護する保護基は、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブロトキシカルボニル基などのカルバメート類、または、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基などのアミド基などが挙げられる。R<sup>14</sup>が保護基で保護されたアミノ基の場合、アミノ基の1つの水素を保護基で保護してもよく、またはアミノ基の2つの水素を保護基で保護してもよく、ピバロイル基、tert-ブロトキシカルボニル基が好ましく、tert-ブロトキシカルボニル基がより好ましい。

[0067] くわえて、上記式(I)で表わされる化合物を製造するにあたり、さらに別の有用な中間体について説明する。具体的には、本発明のさらに別の態様では、下式(XII)

[化36]



で表される化合物またはその塩を提供する。

上記式中、環Bが、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個もしくは2個有してもよいベンゼン環を意味し；

Uが、-CH<sub>2</sub>O-を意味し；

Rが、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、二つのRがいずれもC<sub>1-6</sub>アルキル基の場合は、一緒になって環を形成してもよく；

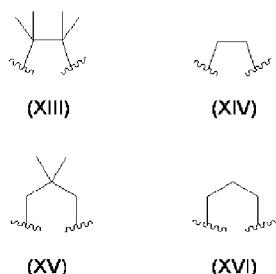
$R^{15}$ が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 $\alpha$ から選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてもよいピリジン環を意味する。

### 「置換基群 $\alpha$ 」

ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、およびC<sub>2-6</sub>アルキニル基。

[0068] 環Bは無置換のベンゼン環が好ましく、Rは水素原子、または二つのRが一緒になって、下記に表されるような環を形成することが好ましく、

[化37]



R<sup>15</sup>は無置換のピリジン環であることが好ましい。

[0069] 本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。そして、本発明に係る化合物の塩にはその塩の無水物と水和物等のその塩の溶媒和物とが包含される。

[0070] 無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0071] 酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0072] 「一般製造方法」

本発明で用いる上記式(1)で表わされる化合物(14)の製造方法について説明する。なお、以下のスキームで用いる略号の意味は以下のとおりである。

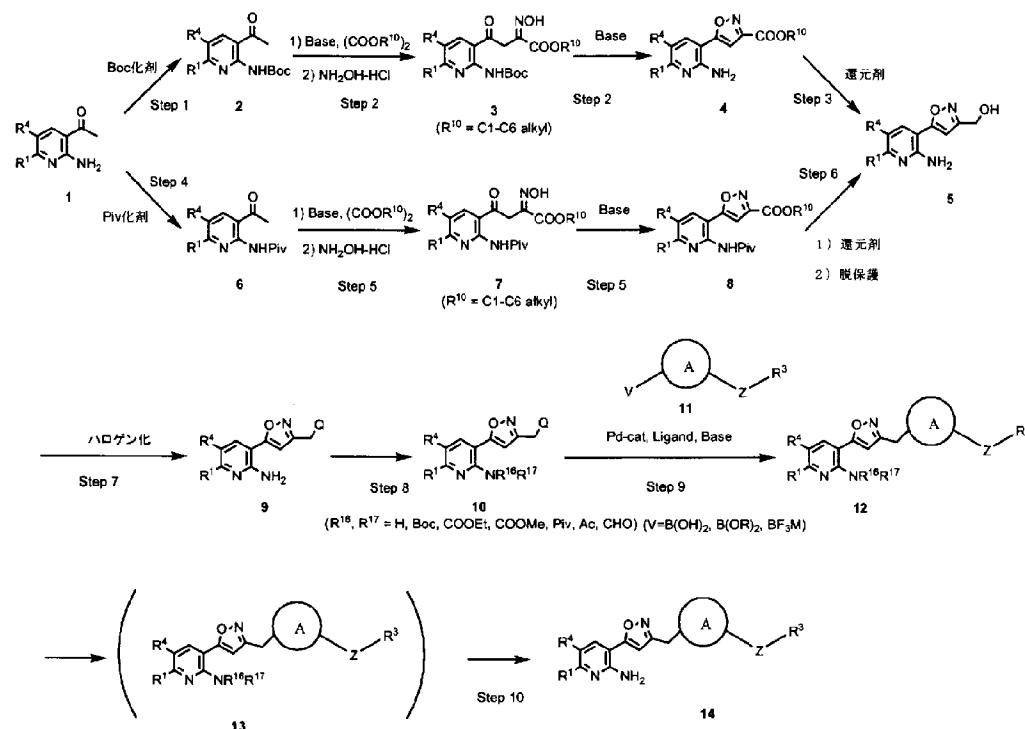
Boc…tert-ブトキシカルボニル

Piv…ピバロイル

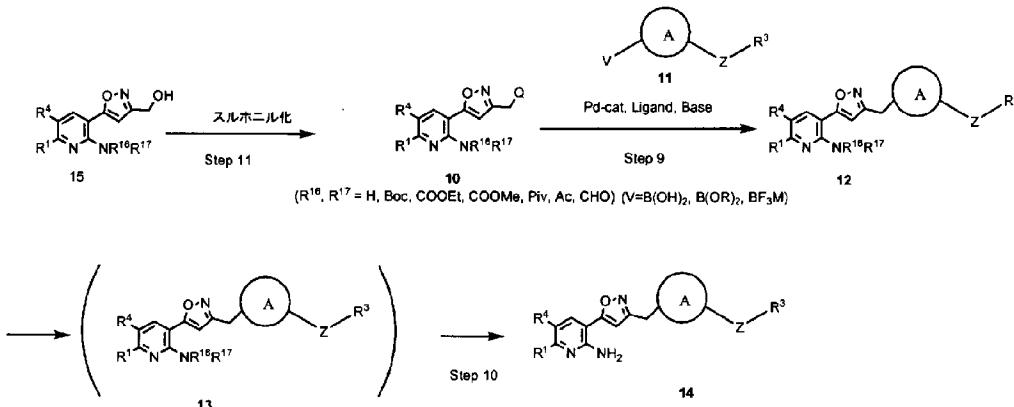
Ac…アセチル

[0073] [化38]

### 製造スキーム 1



### 製造スキーム 2



[0074] 上記スキーム中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、環A、Z、 $R^{10}$ およびRは、前記定義と同意義を意味

する。

なお、式(1)で表わされる化合物を、化合物(1)と表わし、他の式で表わされる化合物も同様に表記する。化合物(1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0075] [工程1]

本工程は、化合物(1)とBoc化剤とを反応させて化合物(2)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセコソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いるBoc化剤としては、ジ-tert-ブチルジカーボネイトなどを用いることができる。かかるBoc化剤は、化合物(1)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1から24時間である。

[0076] [工程2]

本工程は、塩基存在下において、工程1で得られた化合物(2)と、シュウ酸ジエステルとを反応させ、次いで、得られた反応溶液に塩酸ヒドロキシルアミンを加えて化合物(3)を経由して、塩基存在下において化合物(4)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメ

チルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本発明に用いるシュウ酸ジエステルとしては、シュウ酸ジメチル、シュウ酸ジエチルなどを用いることができる。シュウ酸ジエステルは、化合物(2)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。本反応に用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンなどを用いることができる。塩基は、化合物(2)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。塩酸ヒドロキシルアミンは、化合物(2)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1から24時間である。

#### [0077] [工程3]

本工程は、化合物(4)を還元して化合物(5)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール

、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒もしくは水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムリチウムー塩化アルミニウム(水素化アルミニウムリチウムに対して、塩化アルミニウムは1当量から1.5当量用いる。)、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができる。還元剤は、化合物(4)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0078] [工程4]

本工程は、化合物(1)とPiv化剤とを反応させて化合物(6)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いるPiv化剤としては、塩化ビバロイルなどを用いることができる。かかるPiv化剤は、化合物(1)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1から24時間である。

## [0079] [工程5]

本工程は、塩基存在下において、工程4で得られた化合物(6)と、ショウ酸ジエステルとを反応させ、次いで、得られた反応溶液に塩酸ヒドロキシルアミンを加えて化合物(7)を経由して、塩基存在下において化合物(8)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本発明に用いるショウ酸ジエステルとしては、ショウ酸ジメチル、ショウ酸ジエチルなどを用いることができる。ショウ酸ジエステルは、化合物(6)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。本反応に用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンなどを用いることができる。塩基は、化合物(6)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。塩酸ヒドロキシルアミンは、化合物(6)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1から24時間である。

## [0080] [工程6]

本工程は、化合物(8)を還元して化合物(5)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセ

トアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒もしくは水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムリチウム-塩化アルミニウム(水素化アルミニウムリチウムに対して、塩化アルミニウムは1当量から1. 5当量用いる。)、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができる。還元剤は、化合物(8)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は-20°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。本工程では、還元反応の後、アミノ基の保護基を脱保護することもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒もしくは水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に使用する酸は、反応を促進することができる限り特に制限されないが、たとえば、塩酸、硫酸等の鉱酸類、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類などを挙げることができ、好適には塩酸、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸である。使用する塩基は、反応を促進することができる限り特

に制限されないが、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類を挙げることができる。

かかる試薬は、化合物(8)に対して、0.1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から50当量用いる。反応温度は−20°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0081] [工程7]

本工程は、化合物(5)と塩化チオニルとを反応させて化合物(9)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メンチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンオール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩化チオニルは、化合物(5)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は−20°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0082] [工程8]

本工程は、アミノ基保護化剤存在下、化合物(9)を反応させて化合物(10)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼ

ン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる保護化剤としては、塩化アセチル、塩化ピバロイル、ジ-tert-ブチルジカーボネイトなどを用いることができる。アミノ保護化剤は、化合物(9)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は-20°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0083] [工程9]

本工程は、不活性溶媒中、パラジウム(0)触媒、及び塩基存在下、化合物(10)と{4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸誘導体である化合物(11)とを反応させて化合物(12)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル

等のエステル系溶媒もしくは水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる化合物(11)は、目的の化合物を得ることができ、かつ分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、Vは $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR)_2$ または $-BF_3 M$ (ここで、Mはナトリウムまたはカリウムを意味する。)を意味する。例えば、化合物(11)として、好ましくは{4-[ $(\text{ピリジン}-2-\text{イロキシ})\text{メチル}$ ]フェニル}ボロン酸、2-{[4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンジル]オキシ}ピリジンなどが挙げられ、より好適には2-{[4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンジル]オキシ}ピリジンである。

[0084] この化合物(11)は化合物(10)に対して、0.5当量から10当量用いることができ、好ましくは0.5当量から3当量用いる。本反応に用いるパラジウム触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(トリ-*t*-ブチルホスфин)パラジウム、パラジウム黒等であるかまたは、下記に示すパラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体および下記に示す各種配位子との組み合わせにより反応系中で生成するパラジウム(0)触媒である。

[0085] 即ち、パラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスфин)パラジウム、ジクロロビス(トリスシクロヘキシルホスфин)パラジウム等があり、配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINA P)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(Xantphos)、トリ-*t*-ブチルホスфин、トリ(4-メチルフェニル)ホスфин、トリ-2-フリルホスフィン、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、トリシクロヘキシルホスфин、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(オキシジ

－2, 1-フェニレン)ビス(ジフェニルフォスフィン)、ジテーブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン等を挙げることができる。

[0086] 上記パラジウム触媒(0)は、化合物(10)1モルに対し、0.01～5倍モル当量用いることができ、好ましくは、0.01～0.1倍モル当量である。

また、本反応に用いる塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような無機塩基類、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、のような金属アルコキシド類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属類の酢酸塩またはトリエチルアミンのような有機塩基類等を挙げることができ、好適には炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムである。塩基は、化合物(10)に対して、0.5当量から100当量用いることができ、好ましくは0.5当量から3当量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0087] [工程10]

本工程は、化合物(12)のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(13)を経由して化合物(14)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒;トルエン、ベンゼン、キシレン、メチレンのような芳香族炭化水素系溶媒;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサン、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブ

チロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒もしくは水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いるアミノ基の保護基を脱保護させる方法としては、公知の脱保護反応を用いることができるが、例えば、保護基がt-ブトキシカルボニル基である場合には、*Synthesis*, pp. 66–68, 1999などに記載された方法を、また、保護基がアセチル基である場合には、*J. Org. Chem.*, pp4593, 1978などに記載された方法を用いてアミノ基の脱保護を行うことができる。

[0088] 使用する酸は、反応を促進することができる限り、制限されないが、たとえば、塩酸、硫酸等の鉱酸類、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類などを挙げることができ、好適には塩酸、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸である。

使用する塩基は、反応を促進することができる限り、制限されないが、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ヒドラジン、アルキルアミン等の有機塩基を挙げることができる。

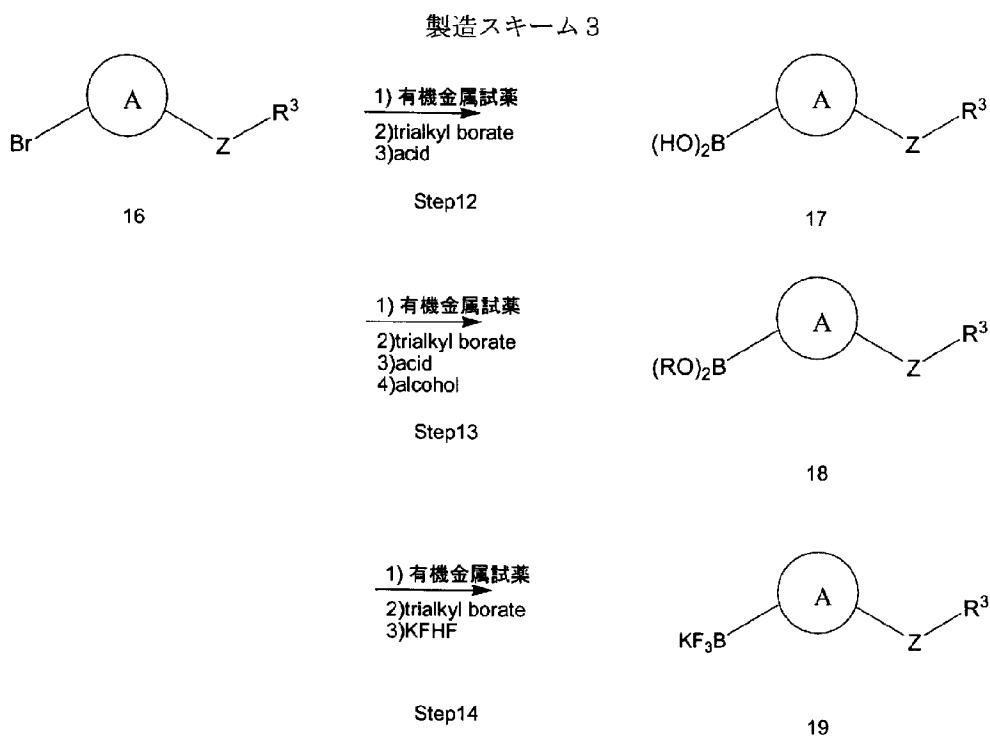
かかる試薬は、化合物(11)に対して、0.1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から50当量用いる。反応温度は−20°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0089] [工程11]

本工程は、化合物(15)とパラトルエンスルホニルクロリド等のスルホニルクロリドとを反応させて、化合物(10)を得る工程である。この場合に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドンのようなアミド系溶媒；トルエン、ベンゼン、キシレン、メチレンのような芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、n-プロパンノール、イソプロパンノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オ-

クタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール系溶媒;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル系溶媒;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチル等のエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラトルエンスルホニルクロリドは、化合物(15)に対して、1当量から100当量用いることができ、好ましくは1当量から10当量用いる。反応温度は-20°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

〔0090〕〔化39〕



[0091] 上記スキーム中、 $R^3$ 、環 $\Lambda$ 、 $Z$ および $R$ は、前記定義と同意義を意味する。

化合物(17)、化合物(18)、化合物(19)は化合物(16)から公知の方法(例えば、*Tetrahedron* Vol. 45, No. 7, 1859-1885ページ, 1989. 等)で製造することができる。

[0092] [工程12]

本工程は、有機金属試薬と化合物(16)との反応により生成するアニオン化した化合物とボロン酸エステルとを反応させ、続いて酸を加えることにより反応混合物を中心

和することにより化合物(17)を製造する工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。本反応に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメタキシエタン、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランである。上記有機金属試薬とは、例えば、グリニヤール試薬、n-ブチルリチウムやs-ブチルリチウム等を意味するが、好ましくは、n-ブチルリチウムである。反応温度は、グリニヤール試薬の調製には30～120°Cが、リチオ化には−80～−50°Cが、ボロン酸エステル化には−80～30°Cが、加水分解には−20～30°Cがそれぞれ好ましい。上記ボロン酸エステルとは、例えば、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート等を意味するが、好ましくは、トリイソプロピルボレートである。上記酸とは、例えば、塩化アンモニウム水溶液、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸-酢酸エチル溶液、塩酸-メタノール溶液、塩酸等を意味するが、好ましくは、塩化アンモニウム水溶液、塩酸である。

#### [0093] [工程13]

本工程は、有機金属試薬と化合物(16)との反応により生成するアニオン化した化合物とボロン酸エステルとを反応させ、続いて酸を加えることにより反応混合物を中和し、最後にアルコール類、またはピナコールやネオペンチルグリコール等のジオール類と反応させ化合物(18)を製造する工程である。本反応は、化合物(16)とボロン酸エステルとの混合物に有機金属試薬を加え、化合物(16)のアニオンの生成とともにボロン酸エステルと反応させることもできる。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。本反応に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメタキシエタン、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロ

ピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランである。上記ボロン酸エステルとは、例えば、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート等を意味するが、好ましくは、トリイソプロピルボレートである。上記有機金属試薬とは、例えば、グリニヤール試薬、n-ブチルリチウムやs-ブチルリチウム等を意味するが、好ましくは、n-ブチルリチウムである。反応温度は、グリニヤール試薬の調製には30～120°Cが、リチオ化には−80～−50°Cが、ボロン酸エステル化には−80～30°Cが、加水分解には−20～30°Cがそれぞれ好ましい。上記ボロン酸エステルとは、例えば、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート等を意味するが、好ましくは、トリイソプロピルボレートである。上記酸とは、例えば、塩化アンモニウム水溶液、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸-酢酸エチル溶液、塩酸-メタノール溶液、塩酸等を意味するが、好ましくは、塩化アンモニウム水溶液、塩酸である。

#### [0094] [工程14]

本工程は、有機金属試薬と化合物(16)との反応により生成するアニオン化した化合物とボロン酸エステルとを反応させ、続いてハイドロゲンフルオрид塩(ポタシウムハイドロゲンフルオридまたはソジウム ハイドロゲンフルオрид等)と反応させることにより化合物(19)を製造する工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。本反応に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメキシエタン、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランである。上記ボロン酸エステルとは、例えば、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート等を意味するが、好ましくは、トリイソプロピルボレートである。上記有機金属試薬とは、

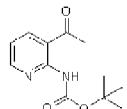
例えば、グリニヤール試薬、n-ブチルリチウムやs-ブチルリチウム等を意味するが、好ましくは、n-ブチルリチウムである。反応温度は、グリニヤール試薬の調製には30～120°Cが、リチオ化には−80～−50°Cが、ボロン酸エステル化には−80～30°Cが、加水分解には−20～30°Cがそれぞれ好ましい。上記ボロン酸エステルとは、例えば、トリメチルボレート、トライソプロピルボレート等を意味するが、好ましくは、トライソプロピルボレートである。

### 実施例

[0095] 以下、本発明を実施例に基づき具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。当業者は、以下に示す実施例に様々な変更を加えて本発明を実施することができ、かかる変更は本願特許請求の範囲に包含される。なお、以下の実施例では、上記スキームに従って合成される化合物を、スキームの記載された番号を使用して、例えば、「化合物1」等と表記する。

[0096] [製造例1]tert-ブチル(3-アセチルピリジン-2-イル)カルバメートの合成

[化40]

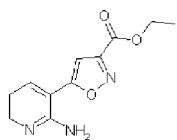


窒素雰囲気下、1-(2-アミノピリジン-3-イル)エタノン(50g, 368mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネイト(120g, 552mmol)とtert-ブタノール(200mL)の混合物を90°Cで3時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にn-ヘプタン(500mL)を加え、析出している固体を濾取し、標記化合物(77g)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54(9H,s), 2.64(3H,s), 7.03(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.16(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.63(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 10.82(1H,brs).

[0097] [実施例1]エチル 5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレートの合成

[化41]

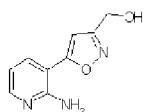


窒素雰囲気下、tert-ブチル (3-アセチルピリジン-2-イル)カルバメート(600mg, 2.29mmol)、シュウ酸ジエチル(669mg, 4.58mmol)のトルエン(5.0mL)溶液に、室温でカリウムtert-ブトキシド(514mg, 4.58mmol)を加え、2時間攪拌した。トルエン(5.0mL)を加えて1時間攪拌した後、カリウムtert-ブトキシド(257mg, 2.29mmol)を加え、2時間攪拌した。反応混合液へ塩酸ヒドロキシリアルアミン(477mg, 6.87mmol)とエタノール(10mL)を加えて1時間攪拌した後、水(1.0mL)を加え、室温で終夜攪拌した。水(30mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。濃縮残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、トリエチルアミン(192mg)を加え、80°Cで6時間攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(443mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (<sup>3</sup>CDCl) δ (ppm): 1.45(3H,t,J=7.2Hz), 4.49(2H,q,J=7.2Hz), 5.40(2H,brs), 6.79(1H,dd,J=5.2,7.6Hz), 6.91(1H,s), 7.81(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.21(1H,dd,J=2.0,5.2Hz).

[0098] [実施例2][5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの合成

[化42]



窒素雰囲気下、エチル 5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(381mg, 1.63mmol)のテトラヒドロフラン(3.8mL)とエタノール(3.8mL)の懸濁液に、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(201mg, 4.89mmol)を加え、0°Cで1時間、20°Cで21時間攪拌した。氷水浴冷却下、反応混合液へ2N塩酸(2.46mL, 4.89mmol)を滴下し、0°Cで10分間、室温で30分間攪拌した。氷水浴冷

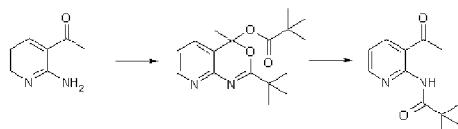
却下、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン(1.4mL)に懸濁し、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(67mg, 1.63 mmol)を加え、メタノール(1.4mL)で洗い込んだ。室温で1時間攪拌した後、60°Cで5時間攪拌した。氷水浴冷却下、反応混合液へ1N塩酸(1.63mL, 1.63mmol)を滴下し、0°Cで10分間、室温で30分間攪拌した。氷水浴冷却下、1N水酸化ナトリウム水溶液を滴下して塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(258mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.56(2H,d,J=5.6Hz), 5.54(1H,t,J=5.6Hz), 6.27(2H,brs), 6.72(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 6.90(1H,s), 7.90(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.10(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0099] 製造例2～4、実施例3～5は、実施例1および2の別途合成法である。

[0100] [製造例2] N-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパミドの合成

[化43]



1-(2-アミノピリジン-3-イル)エタノン(272mg, 2mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(24mg, 0.2mmol)、トリエチルアミン(0.64mL, 4.6mmol)、およびトルエン(2mL)の混合物に室温で塩化ピバロイル(0.52mL, 4.2mmol)を滴下し、室温で1時間、60°Cで5時間攪拌した。2-tert-ブチル-4-メチル-4H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-4-イル ピバレート\*の生成を確認後、反応混合物に水(2mL)および5N塩酸(0.8mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層に5N水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加えて、トルエンで抽出した。溶媒を減圧下留去し、途中析出した固体を濾過し、標記化合物(415mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33(9H,s), 2.64(3H,s), 7.10(1H,dd,J=4.8,8

.0Hz), 8.17(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.64(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

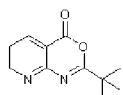
\*2-tert-ブチル-4-メチル-4H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-4-イル ピバレート

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.09(9H,s), 1.32(9H,s), 2.05(3H,s), 7.14(1H, dd,J=4.8,7.6Hz), 7.71(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.51(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0101] 製造例3～4は、製造例2の別途合成法である。

[0102] [製造例3]2-tert-ブチル-4H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-4-オンの合成

[化44]

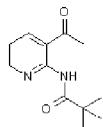


2-アミノニコチン酸(13.8g, 100mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(1.2g, 10mmol)、トリエチルアミン(55.8mL, 400mmol)、およびN-メチルピロリドン(140mL, 42mmol)の混合物に0°Cで塩化ビバロイル(24.1g, 200mmol)を滴下し、滴下終了後室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、トルエンで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣にn-ヘプタンを加え、0°Cで懸濁攪拌した後、濾過し、標記化合物(16.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45(9H,s), 7.48(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.52(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.97(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0103] [製造例4]N-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロパナミドの合成

[化45]



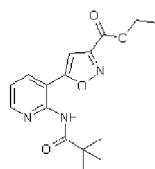
2-tert-ブチル-4H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-4-オン(10.2g, 50mmol)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合物に-78°Cでメチルマグネシウム

ブロミド(0.97M テトラヒドロフラン溶液, 100mL, 97mmol)を滴下し、滴下終了後-78°Cで30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、途中析出した固体を濾過し、標記化合物(9.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33(9H,s), 2.64(3H,s), 7.10(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.17(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.64(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0104] [実施例3]エチル 5-{2-[*(2,2*-ジメチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレートの合成

[化46]

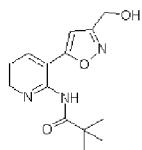


N-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパナミド(8.08g, 36.7mmol)、シュウ酸ジエチル(10.0mL, 73.4mmol)、およびエタノール(36mL)の混合物に-25°Cでカリウムtert-ブトキシド(8.23g, 73.4mmol)を加え、-25°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水(72mL)を加えて室温で攪拌後、トルエン(36mL)を加えて分層し、得られた水層をさらにトルエン(36mL)で洗浄した。5N塩酸(14mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(5.10g, 73.4mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に5N水酸化ナトリウム水溶液(14mL)を加え、トルエンで抽出した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にエタノール(35mL)およびトリエチルアミン(5mL)を加え、80°Cから85°Cで6時間攪拌した。反応混合物にn-ヘプタン(105mL)を加え、析出した固体を濾過し、標記化合物(6.90g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-\text{d}6$ )  $\delta$  (ppm): 1.19(9H,s), 1.32(3H,t), 4.37(4H,q), 7.12(1H,s), 7.46(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.25(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.58(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 10.03(1H,s).

[0105] [実施例4]N-{3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}-2,2ジメチルプロパナミドの合成

[化47]

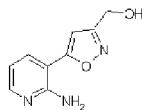


エチル 5-{2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレート(111g, 350mmol)、エタノール(110mL)、およびテトラヒドロフラン(350mL)の混合物に室温で水素化ホウ素ナトリウム(13.2g, 350mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水(350mL)および5N塩酸(90mL)を加え、室温で30分間攪拌後、5N水酸化ナトリウム水溶液(110mL)を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合液で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールが一部混入した標記化合物(83.8g)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20(9H,s), 4.52(2H,d,J=6.0Hz), 5.53(1H,t,J=6.0Hz), 6.70(1H,s), 7.44(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.19(1H,dd,J=5.6,7.6Hz), 8.53(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 9.89(1H,brs).

[0106] [実施例5][5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの合成

[化48]



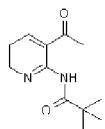
実施例4にて得たN-{3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}-2,2ジメチルプロパナミド(82.8g)およびメタノール(350mL)の混合物に室温で5N水酸化ナトリウム水溶液(350mL)を加え、57~60°Cで14時間攪拌した。反応混合物に酢酸(100mL)を加え、析出した固体を濾過し、標記化合物(42.2g)を灰白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.54(2H,s), 5.57(1H,brs), 6.25(2H,brs), 6.71(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.90(1H,s), 7.90(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 8.09(1H,dd,J=1.6,4.8Hz).

[0107] 製造例5、実施例6および7は、製造例2~4、実施例3~5の別途合成法である。

[0108] [製造例5] N-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパナミドの合成

[化49]



1500L反応缶に1-(2-アミノピリジン-3-イル)エタノン(40.0kg, 294mol)を加えた後、トルエン(約15kg)で洗い込んだ。続いて、トルエンが合計347kgになるようトルエンを加えた後、塩化ビバロイル(53.1kg, 1.5M/M)を加えた。トリエチルアミン(23.8kg, 0.8M/M)を内温30°C以下で滴下し、内温20~30°Cで1時間以上攪拌した。再びトリエチルアミン(23.8kg, 0.8M/M)を内温30°C以下で滴下後、内温20~30°Cで2時間以上攪拌し、反応が終了していることをHPLCにて確認した。

ブライン冷却下、水(100L)を内温30°C以下で滴下し、続いて、35%塩酸(49.0kg, 1.6M/M)を内温30°C以下で滴下した。反応溶液を5分間攪拌後、15分間以上静置し、下層(a)をポリ容器に取り分けた。水(100L)を加え、5分間攪拌した後、15分以上静置した。下層(c)をポリ容器に取り分け、上層(d)を取り出した後、下層(a)および下層(c)を1500L反応缶へ戻した。ブライン冷却下、酢酸エチル(289kg)を加え、続いて48.7%水酸化ナトリウム水溶液(43.4kg, 1.8M/M)を内温30°C以下で滴下し、5分間攪拌後、下層のpHが8~9であることをUNIV試験紙にて確認した。15分以上静置した後、下層(e)、上層(f)をそれぞれ取り分け、下層(e)を1500L反応缶へ戻した。酢酸エチル(144kg)を加え、5分間攪拌後、15分間以上静置し、下層(g)、上層(h)をそれぞれ取り分けた。下層(g)を1500L反応缶へ戻して酢酸エチル(144kg)を加え、5分間攪拌後、15分以上静置した。下層(i)を取り出した後、上層(f)と上層(h)を1500L反応缶へ戻し、酢酸エチル(約15kg)で洗い込んだ。

1500L反応缶に戻した有機層を減圧濃縮し(温水50°C)、濃縮液が約200Lになった時点で濃縮を一旦終了した。濃縮液をSUS容器に取り出し、缶内をトルエン(17kg)で洗い出した。取り出した濃縮液の約半量を300L反応缶へ入れ、トルエン(9k

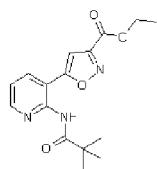
g)で洗い込んだ。濃縮液をさらに減圧濃縮し(温水50°C)、コンデンサーからの留出量が減ったところで残りの濃縮液を300L反応缶へ入れ、トルエン(9kg)で洗い込んだ。減圧濃縮を再開した(温水50°C~70°C)。留出が殆んど無くなった時点で、水冷却を開始し、内温50°C以下でトルエン(52kg)を加えた。減圧濃縮を再開した(温水50~80°C)。外温80°C、減圧度-0.090MPa以上で留出を認めなくなった時点で濃縮を終了し、内温20~30°Cでエタノール(61kg)を加えた。

窒素雰囲気下、缶内のエタノール溶液をSUS容器に取り出し、エタノール(13kg)で洗い出した。取り出した溶液を1500L反応缶へ加えた後、エタノール(13kg)で洗い込み、標記化合物のエタノール溶液(目的物を69.4kg含有、収率:107.3%)を得た。

HPLC条件 カラム:YMC-Pack Pro C18 (5 μm, 150x4.6mmI.D., YMC), 移動相:アセトニトリル／水／酢酸アンモニウム=300／700／1~900／100／1(v/v/w)。

[0109] [実施例6]エチル 5-{2-[{(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレートの合成

[化50]



窒素気流下、1500L反応缶中のN-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパニドのエタノール溶液(前工程の収率を100%と仮定、294mol)にシュウ酸ジエチル(64.4kg, 1.5M/M)を加えた。ブライン循環を開始し、予め冷却しておいた22%tert-ブトキシカリウムエタノール溶液(212.5kg, 1.45M/M)を内温10°C以下で滴下した。内温-5~10°Cで30分以上攪拌後、反応が終了していることをHPLCにて確認した。

次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩(40.8kg, 2.0M/M)を内温10°C以下で加え、内温10°C以下で1時間以上攪拌した。次に、予め調製し冷却しておいた含水エタノール(エタノール(15.3kg)/水(5.2kg))を発熱に注意しながら内温20°C以下

で滴下し、水(582L)を内温30°C以下で滴下した。温水(28°C)循環に切り替え、内温20~30°Cでエチル 4-{2-[*(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ*]ピリジン-3-イル}-2-(ヒドロキシイミノ)-4-オキソブタノエイト(約10g)を加えた。目視にて固体の析出を確認した後、内温15~25°Cで終夜攪拌した。反応が終了していることをHPLCにて確認した後、溶液のpHが6. 50~7. 00になるまで48. 7%水酸化ナトリウム水溶液を内温10~25°Cで滴下した(18. 1kg使用)。内温10~20°Cで3時間以上攪拌後、6回に分けて遠心分離機で固液分離を行った。各遠心毎に、予め調製した含水エタノール(エタノール(2. 4kg)/水(12kg))でケーキを洗浄した後、洗液の色が無色透明になるまで水(約200L)で洗浄した。さらに30分以上遠心分離を行った後、wet固体をポリ袋に取り出した。次いで、棚式乾燥機にて、45~50°Cの温水循環下、減圧乾燥し、固体(71. 52kg)を得た。

次に、1500L反応缶に上記で得られた固体(71. 45kg)を加え、エタノール(約7kg)で洗い込んだ。続いて、エタノールを合計226kgになるように加え、トリエチルアミン(21. 6kg, 1M/M)を加えた。温水(75°C)循環を開始し、内温70~75°Cで14~16時間攪拌し、反応が終了していることをHPLCにて確認した。次いで、n-ヘプタン(488. 7kg)を内温55~75°Cで滴下した。その後、内温50~53°Cでエチル 5-{2-[*(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ*]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレート(約5g)を加え、内温45~50°Cで固体が析出していることを目視にて確認した。次いで、温水の温度を徐々に下げ、内温15°C以下まで冷却した後、さらに、ブラインもしくは冷水冷却により内温0~10°Cで終夜攪拌した。ろ過機を用いて懸濁液をろ過し、n-ヘプタン/エタノール混合溶液(n-ヘプタン(70kg)/エタノール(10kg))、次いでn-ヘプタン(80kg)で洗浄した。窒素にて15分以上乾燥を行った後、wet固体をSUS容器に取り出した。wet固体を棚式乾燥機にて、45~50°Cの温水循環下、減圧乾燥し、標記化合物(54. 55kg, 収率:58. 6%)を得た。

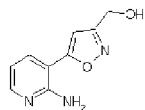
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):1.19(9H,s), 1.32(3H,t), 4.37(4H,q), 7.12(1H,s), 7.46(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.25(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.58(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 10.03(1H,s).

HPLC条件 カラム:YMC-Pack Pro C18 (5 μ m, 150x4.6mmI.D., YMC), 移動

相:アセトニトリル／水／酢酸アンモニウム=300／700／1~900／100／1(v/v/w)。

[0110] [実施例7][5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの合成

[化51]



窒素気流下、1500L反応缶にエチル 5-{2-[2,2-ジメチルプロパノイル]アミノ}ピリジン-3-イルイソキサゾール-3-カルボキシレート(54.5kg, 172mol)を加え、メタノール(4.9kg)で洗い込んだ。続いて、メタノールが合計108kgになるようにメタノールを加え、トリエチルアミン(8.7kg, 0.5M/M)を連続して加えた。温水(60°C)循環を開始後、内温50~60°Cで2時間以上攪拌し、反応が終了していることをHPLC(条件1)にて確認した。

次いで、水冷却を開始し、内温30°C以下でテトラヒドロフラン(121kg)を加えた。ブライン冷却に切り替え、窒素気流下、水素化ホウ素ナトリウム(7.15kg, 1.1M/M)を内温0~10°Cで5時間以上かけて分割添加した。水素化ホウ素ナトリウムの添加終了後、ジャケットを冷水(4.0°C)循環に切り替え、内温0~10°Cで終夜攪拌した。翌日、水素化ホウ素ナトリウム(1.30kg, 0.2M/M)を内温0~10°Cで1時間以上かけて分割添加した。ジャケットを冷水に切り替え、3時間以上かけて内温を20~30°Cに昇温し、さらに、そのまま内温20~30°Cで終夜攪拌を行った。翌日、反応の進行具合をHPLCにて確認したが、反応はほとんど進行していなかったため、再度冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(1.30kg, 0.2M/M)を内温0~10°Cで分割添加した。内温0~10°Cで1時間以上攪拌した後、ジャケットを冷水循環に切り替え、2時間以上かけて内温15~25°Cに昇温した。1時間以上攪拌した後、反応が終了していることをHPLC(条件1)にて確認し、終夜攪拌した。

翌日、48.7%水酸化ナトリウム水溶液(71kg, 5M/M)を内温50°C以下で滴下後、続いて水(133L)を内温50°C以下で滴下した。温水(50~80°C)循環を開始し、内温50~60°Cで20時間以上攪拌した後、反応が終了していることをHPLC(条件

2)にて確認した。

次いで、水冷却下、水(73L)を滴下した。冷水(15°C)冷却に切り替え、内温15~30°Cで[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールを加え、固体の析出を確認後、水(218L)を滴下し、続いてブライン冷却下、35%塩酸(115kg)を内温15~30°Cで滴下し、水(3L)で洗い込んだ。内温15~30°Cで5分以上攪拌した後、pHメーターにて反応溶液のpHが4.00~5.00であることを確認し、内温15~30°Cで1時間以上攪拌した。次いで、溶液のpHが7.00~8.00になるまで48.7%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し(17.1 kg使用)、終夜静置した。翌日、攪拌および減圧を開始し、コンデンサーからの留出を確認後、温水(40°C)循環を開始した。温水(35~45°C)、減圧度68cmHg以上、内温30°C以上の条件下、1時間以上濃縮を行った。窒素にて減圧を解除し、水(約20L)で缶壁に付着した固体を洗い込んだ。内温15~30°Cで3時間以上攪拌し、終夜静置した。翌日、内温15~25°Cの範囲内にあることを確認し、スラリー液を2回にわけて遠心分離機で固液分離した。各遠心毎に、水(約200L)で洗浄し、液切れ後1時間遠心分離を行った後、wet固体をポリ袋に取り出した。次いで、棚式乾燥機にて、45~50°Cの温水循環下、減圧乾燥し、標記化合物(26.57kg, 収率:80.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.54(2H,s), 5.57(1H,brs), 6.25(2H,brs), 6.71(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.90(1H,s), 7.90(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 8.09(1H,dd, J=1.6,4.8Hz).

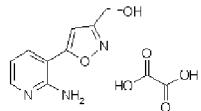
HPLC条件1 カラム:YMC-Pack Pro C18 (5 μ m, 150x4.6mmI.D., YMC), 移動相:アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム=300/700/1~900/100/1(v/v/w)。

HPLC条件2 カラム:YMC-Pack ODS-AQ (5 μ m, 150x4.6mmI.D., YMC), 移動相:アセトニトリル/水/85%リン酸/1-オクタンスルホン酸ナトリウム=161.3/83.7/1/1.1~900/100/1/1.1(v/v/v/w)。

[0111] 実施例8~9は、実施例5の別途合成法である。

[0112] [実施例8][5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール  
シユウ酸塩の合成

## [化52]

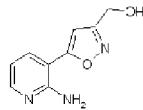


エチル 5-{(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ}ピリジン-3-イルイソキサゾール-3-カルボキシレート(3.17g, 10mmol)、エタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に室温で水素化ホウ素ナトリウム(0.38g, 10mmol)を加え、氷冷下から室温にて終夜攪拌した。反応混合物を5等分したうちの1つに5N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、55°Cにて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、メチル-tert-ブチルエーテルとテトラヒドロフランの混合液で抽出し、有機層にシュウ酸(0.18g, 2mmol)を加えた。析出した固体を濾過し、標記化合物(0.39g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.54(2H,s), 6.31(2H,brs), 6.72(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.89(1H,s), 7.90(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.09(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0113] [実施例9][5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの合成

## [化53]

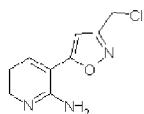


[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール シュウ酸塩(0.39g)および水(2mL)の混合物に室温で5N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、析出した固体を濾過し、標記化合物(0.18g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.54(2H,s), 5.57(1H,brs), 6.25(2H,brs), 6.71(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.90(1H,s), 7.90(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 8.09(1H,dd,J=1.6,4.8Hz).

[0114] [実施例10]3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミンの合成

## [化54]

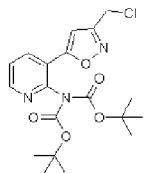


[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール(0.19g, 1mmol)、N,N-ジメチルアセトアミド(1mL)の混合物に、塩化チオニル(0.15mL, 2mmol)、ベンゾトリアゾール(0.26g, 2.2mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物を氷冷下にて加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水および5N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物(0.21g)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.84(2H,s), 6.31(2H,brs), 6.72(1H,dd,J = 4.8,8.0Hz), 7.04(1H,s), 7.91(1H,dd,J = 1.6,7.6Hz), 8.11(1H,dd,J = 1.2,4.8Hz).

[0115] [実施例11]ジ-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネートの合成

[化55]



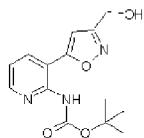
3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン(420mg, 2.01mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(26.8mg, 0.220mmol)、テトラヒドロフラン(2.1mL)の混合物に、室温で、ジ-tert-ブチルジカーボネイト(924mg, 4.24mmol)を加え攪拌した。25時間後、反応液へ水を加えトルエンで抽出した後、有機層を5%食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(880mg)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33(1H,s), 4.63(2H,s), 6.66(1H,s), 7.45(1H,dd,J = 4.8,8.0Hz), 8.30(1H,dd,J = 2.0,8.0Hz), 8.62(1H,dd,J = 2.0,4.8Hz).

[0116] 実施例12～15は、実施例4～5および10～11の別途合成法である。

[0117] [実施例12]tert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}カルバメイトの合成

## [化56]

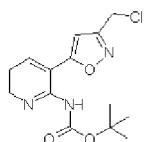


エチル 5-{2-[{(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレート(1. 59g, 5mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネイト(1. 31g, 6mmol)、およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に室温で4-ジメチルアミノピリジン(61mg, 0. 5mmol)を加え、室温で1時間攪拌後、60°Cで6時間攪拌した。反応混合物にエタノール(2. 5mL)および水素化ホウ素ナトリウム(0. 57g, 15mmol)を加え、0°Cで30分間攪拌後、室温終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(1. 60g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47(9H,s), 4.83(2H,s), 6.63(1H,s), 7.17(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 7.58(1H,s), 7.97(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.51(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0118] [実施例13]tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}カルバメートの合成

## [化57]



窒素雰囲気下、ベンゾトリアゾール(3. 55g, 29. 5mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解し、氷水冷下、塩化チオニル(2. 06mL, 26. 8mmol)を滴下し、塩化チオニル-ベンゾトリアゾール(1:1. 1)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液を調製した。

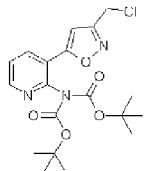
窒素雰囲気下、tert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}カルバメート(781mg, 2. 68mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド(2. 7mL)に溶解し、氷水冷下、上記した塩化チオニル-ベンゾトリアゾール(1:1. 1)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(6mL, 14. 4mmol)を滴下し、同温

で1時間攪拌した後、室温で攪拌した。1時間20分後、氷水冷下、塩化チオニルーベンゾトリアゾール(1:1.1)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(2.2mL, 5.12mol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。氷水冷下、反応液へ1N水酸化ナトリウム水溶液とtert-ブチルメチルエーテルを加え、塩基性とした後、抽出した。有機層を0.5N水酸化ナトリウム水溶液、5%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗体(953mg)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.47(9H,s), 4.65(2H,s), 6.67(1H,s), 7.20(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 7.44(1H,brs), 8.01(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.52(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0119] [実施例14]ジー-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネートの合成

[化58]

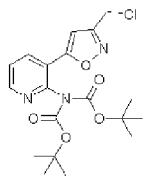


tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}カルバメートの粗体(1.13g, 3.17mmol)をテトラヒドロフラン(7.0mL)に溶解し、氷水冷下、ジー-tert-ブチルジカーボネイト(761mg, 3.49mmol)を加えTHF(3.0mL)で洗い込んだ。次いで、4-ジメチルアミノピリジン(39.1mg, 0.317mmol)を加えた後、室温で攪拌した。5時間後、氷水冷下、反応液へ酢酸エチルと5%食塩水を加え、抽出した。有機層を5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.14g)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33(18H,s), 4.63(2H,s), 6.66(1H,s), 7.45(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.30(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.62(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0120] [実施例15]ジー-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネートの合成

[化59]



窒素気流下、500L反応缶1に[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール(26. 00kg, 136. 0mol)と1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(143kg, 5. 5w/w, 洗い込み用に一部取分け)を加え、攪拌を開始した。内温35~45°Cで1時間以上攪拌し、[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの溶解後、冷却した。内温5~25°Cで塩化チオニル(19. 40kg, 163. 1mol, 1. 2M/M)を滴下した。滴下終了後、取分けた1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンで塩化チオニルを洗い込み、内温5~25°Cで12時間以上攪拌した。HPLC分析で反応終了を確認した後、内温0~25°Cで約36%水酸化ナトリウム水溶液(48%水酸化ナトリウム水溶液(15. 9kg, 水酸化ナトリウムとして190. 8 mol, 1. 4M/M)と水(5. 3kg, 0. 2w/w)の混液)を滴下し、次いで内温15~35°Cで酢酸エチル(164kg, 6. 31w/w)および水(74. 2kg, 2. 85w/w)を滴下した。さらに、内温0~25°Cで約8%水酸化ナトリウム水溶液(48%水酸化ナトリウム溶液(13. 6kg, 水酸化ナトリウムとして163. 2mol, 1. 20M/M)と水(68. 0kg, 2. 6w/w)の混液)を滴下し、内温を15~30°Cに調整した後、同温度範囲で30分以上攪拌し、30分以上静置した。下層と上層を別々に取り出し、それぞれ1/2重量ずつを500L反応缶1及び500L反応缶2に加えた。

500L反応缶1の後処理は以下のように実施した。攪拌を開始して水(52kg, 2w/w)を加えた後、内温0~25°Cで約8%水酸化ナトリウム水溶液(48%水酸化ナトリウム水溶液(11. 3kg, 水酸化ナトリウムとして135. 6mol, 1. 0M/M)と水(56. 5kg, 2. 17w/w)の混液)を少しづつ滴下し、下層のpHを7. 00~8. 50(実測値:pH 7. 84)に調整した。この時、約8%水酸化ナトリウム水溶液は35. 55kg使用した。続いて、内温を15~30°Cに調整し、30分以上攪拌後、終夜静置した。翌日、pHがpH 7. 59であることを再度確認した後、上層と下層をそれぞれ分取し、下層のみを500L反応缶1に戻した後、酢酸エチル(82kg, 3. 15w/w)を加えた。内温15~30

℃で5分攪拌後、30分以上静置し、下層(pH7.55)を除去した。缶に残した上層に分取しておいた上層および5%食塩水(食塩(3.3kg, 0.13w/w)と水(618kg, 2.38w/w)の混液)を加え、内温15~30℃で5分攪拌後、30分以上静置して下層(pH8.23)を除去した。さらに、水(65kg, 2.5w/w)を加えて、内温15~30℃で5分攪拌後、終夜静置して下層(pH7.04)を除去した。

500L反応缶2の後処理は、500L反応缶1の操作と並行して同じ作業を実施した。次に、500L反応缶2の上層を500L反応缶1に移送し、温水45~55℃、減圧度-0.070~-0.085MPaで内容液が約200Lとなるまで減圧濃縮した。ここに酢酸エチル(141kg, 5.42w/w)を加えて、再び同条件で減圧濃縮した。この操作をさらに2回繰り返した後、4度目の酢酸エチル(141kg, 5.42w/w)を添加する前後でのHPLC分析により内容液の3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン含量を確認し、内溶液中の3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン含有量(23.35kg, 111.4mol)とその収率(81.9%)を算出した。続いて、もう一度同じ条件で3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン含量が10.0~13.0%になるまで減圧濃縮を行い、3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミンの酢酸エチル溶液を得た。

窒素気流下、500L反応缶1内の3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミンの酢酸エチル溶液(前工程で得た全量、23.35kg(111.4mol)を含有)を攪拌し、内温15~25℃でジ-tert-ブチルジカーボネイト(53.47kg, 245.0mol, 2.2M/M)を加え、酢酸エチル(2kg)で洗い込んだ。ここに、あらかじめ調製した4-ジメチルアミノピリジンの酢酸エチル溶液(4-ジメチルアミノピリジン(0.409kg, 3.35mol, 0.03M/M)と酢酸エチル(8kg)の混液)を加え、酢酸エチル(1kg)で洗い込んだ後、内温10~30℃で22時間以上攪拌した。HPLC分析により反応の終了を確認した後、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(50kg, 2.12w/w)を加えた。45~55℃の温水循環下、減圧度-0.092MPa以上かつ液留出が弱まるまで減圧濃縮し、GC分析により酢酸エチル含量が7.0%であることを確認後、内温30℃以下まで冷却し、終夜静置した。翌日、濃縮残渣にメタノール(111kg

, 4. 74w/w)を加えて10分以上攪拌し、固体が析出していないことを確認後、溶液を2分割した。次に2分割した溶液を500L反応缶1及び2にそれぞれ加え、それぞれメタノール(各9kg, 各0. 4w/w)で洗い込んだ。この際、2分割する前の溶液(225. 65kg)をHPLC分析した結果、目的のジ-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート含量は19. 37%、含まれているジ-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート重量は43. 71kg(106. 6mol, 収率:95. 7%)であった。

500L反応缶1について、以下のように処理した。攪拌を開始後、内温35~45°Cで水(35kg, 1. 5w/w)を30分以上かけて滴下し、内温35~40°Cでジ-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート(0. 010kg)を加えた。内温35~40°Cで30分以上攪拌後、固体の析出を確認し、さらに同温度範囲で1時間以上攪拌した。続いて、内温35~45°Cで水(35kgを3回、各1. 5w/w)をそれぞれ30分以上かけて滴下した後、3時間以上かけて内温5~15°Cまで冷却し、同温度範囲で12時間以上攪拌した。遠心分離機で2回に分けて固液分離し、含水メタノール(メタノール(1回につき7kg, 0. 3w/w)と水(1回につき27kg, 1. 14w/w)の混液)で洗浄した。洗浄終了後、30分以上遠心分離を行い、標記化合物のwet固体(25. 80kg)を得た。このwet固体を混合型真空乾燥機に投入し、外温45~55°Cで24時間以上真空乾燥し、標記化合物(21. 09kg)を淡黄色固体として得た。

500L反応缶2について、上記と並行して同じ操作を行い、標記化合物(21. 22kg)を淡黄色固体として得た。

以上より、標記化合物(42. 31kg, 収率:92. 7%)を得た。

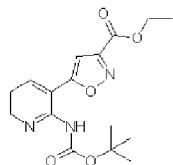
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1.33(18H,s), 4.63(2H,s), 6.66(1H,s), 7.45(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.30(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.62(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

HPLC条件 カラム:YMC-Pack Pro C18 (5 μ m, 150x4.6mmI.D., YMC), 移動相:アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム=300/700/1~900/100/1(v/v/w)。

GC条件 カラム:DB-624 (30m, 0.53mmI.D., Film 3 μ m, Agilent)。

[0121] [製造例6]エチル 5-{2-[{(2、2-ジメチルプロポキシカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレート

[化60]

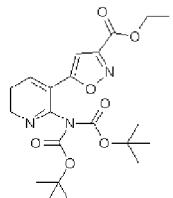


国際公開第08/136279号パンフレットの明細書製造例3-3-1に記載の方法で合成した4-メチレン-2-オキソ-4H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル(2. 71g, 10. 37mmol)、トリエチルアミン(4. 2mL, 30mmol)、およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合物に0°Cでエチル 2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(4. 5g, 30mmol)を2時間かけて加えた後、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルが1:1の混合液で懸濁して洗浄し、標記化合物(1. 56g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44(3H,t,J=6.8Hz), 1.46(9H,s), 4.47(4H,q,J=7.2Hz), 6.95(1H,s), 7.22(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 7.42(1H,bs), 8.05(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.52(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0122] [実施例16]エチル 5-{2-[ビス(2、2-ジメチルプロポキシカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレート

[化61]



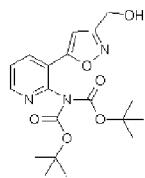
エチル 5-{2-[{(2、2-ジメチルプロポキシカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレート(1. 46g, 4. 38mmol)、二炭酸ジ-tert

ーブチル(1.46g, 6.69mmol)、およびテトラヒドロフラン(25mL)の混合物に室温で4-ジメチルアミノピリジン(30mg, 0.25mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1ついで1:1)にて精製し、標記化合物(1.96g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36(1H,s), 1.46(3H,t,J=6.8Hz), 4.47(4H,q,J=6.8Hz), 6.93(1H,s), 7.46(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 8.29(1H,d,J=7.6Hz), 8.64(1H,d,J=4.8Hz).

[0123] [実施例17]ジ-tert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート

[化62]

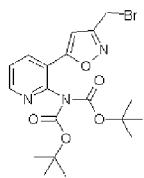


エチル 5-{2-[ビス(2,2-ジメチルプロポキシカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-カルボキシレート(1.73g, 4mmol)、エタノール(5mL)、およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(0.15g, 4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム(0.15g, 4mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣にn-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)の混合液を加えて懸濁攪拌した後、濾過し、標記化合物(1.02g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33(1H,s), 4.81(2H,s), 6.60(1H,s), 7.43(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.27(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.60(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0124] [実施例18]ジ-tert-ブチル {3-[3-(プロモメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート

[化63]

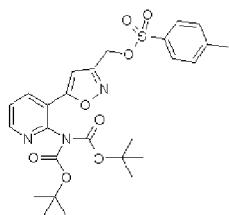


ジー-tert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート(0. 78g, 2mmol)、トリエチルアミン(1. 95mL, 14mmol)、および1, 2-ジメトキシエタン(10mL)の混合物に0°Cで三臭化リン(0. 37mL, 4mmol)を滴下し、室温で2時間攪拌後、50°Cで30分間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(0. 14g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33(1H,s), 4.45(2H,s), 6.63(1H,s), 7.43(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 8.28(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.61(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0125] [実施例19] (5-{2-[ビス(tert-ブトキカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

[化64]



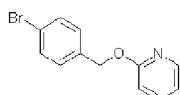
ジー-tert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート(0. 170g, 0. 434mmol)、トリエチルアミン(91 μL, 0. 651mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg, 0. 043mmol)、パラトルエンスルホニルクロリド(0. 104g, 0. 543mmol)、およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を室温で攪拌した。15時間後、トリエチルアミン(40 μL, 0. 287mmol)とパラトルエンスルホニルクロリド(50mg, 0. 262mmol)を追加し室温攪拌した。5時間30分後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(0. 151g)を白色固

体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33(1H,s), 2.45(3H,s), 5.14(2H,s), 6.61(1H,s), 7.38(2H,d,J=8.0Hz), 7.43(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 7.83(2H,d,J=8.0Hz), 8.22(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.61(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

[0126] [製造例7]2-[*(4-ブロモベンジル)オキシ*]ピリジンの合成

[化65]



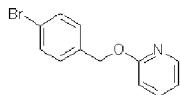
窒素雰囲気下、4-ブロモベンジルアルコール(18g, 94.3mmol)のジメチルスルホキシド(85mL)溶液に、室温下でカリウムtert-ブトキシド(11.5g, 99mmol)を少しづつ加え10分間攪拌した。この溶液に、水浴冷却下、2-フルオロピリジン(12.3g, 123mmol)を30分間で滴下した。室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルと5%食塩水を加え抽出した。有機層を水、5%食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(24.3g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.33(2H,s), 6.87–6.70(1H,m), 6.98–7.02(1H,m), 7.38–7.44(2H,m), 7.55–7.60(2H,m), 7.71–7.76(1H,m), 8.15–8.18(1H,m).

[0127] 製造例8は、製造例7の別途合成法である。

[0128] [製造例8]2-[*(4-ブロモベンジル)オキシ*]ピリジンの合成

[化66]



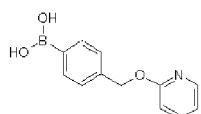
窒素雰囲気下、4-ブロモベンジルアルコール(600g, 3.21mol)と2-フルオロピリジン(343g, 3.53mol)のテトラヒドロフラン(1069mL)溶液に、7°C冷却下、カリウムtert-ブトキシド(396g, 3.53mol)のテトラヒドロフラン(3208mL)溶液を滴下した(63min, 9.2~20.5°C)。22°Cで3時間攪拌した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(炭酸水素ナトリウム:160gと水:3208mLから調製)を滴下した(20min, 21.0~23.9°C)。次いでヘプタン(3220mL)を加え抽出、有機層を水(800mL)で

洗浄した。減圧濃縮(約3200mLまで)、エタノール(1604mL)を加え、減圧濃縮した(約3200mLまで)。次いで、ヘプタン(3200mL)を加え減圧濃縮、さらにヘプタン(3200mL)を加え減圧濃縮し、標記化合物のヘプタン溶液(目的物を789g含有, 2603g)を褐色油状物として得た(収率:93. 2%)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.33(2H,s), 6.87–6.70(1H,m), 6.98–7.02(1H,m), 7.38–7.44(2H,m), 7.55–7.60(2H,m), 7.71–7.76(1H,m), 8.15–8.18(1H,m).

[0129] [実施例20]{4-[（ピリジン-2-イロキシ）メチル]フェニル}ボロン酸の合成

[化67]

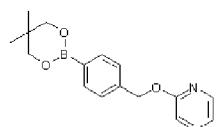


窒素雰囲気下、2-[（4-ブロモベンジル）オキシ]ピリジン(50g, 190mmol)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液を-78°Cに冷却し、2. 6Mのn-ブチルリチウムヘキサン溶液(88mL, 228mmol)を滴下した。45分間攪拌した後、同温でトリメトキシボラン(29. 6g, 285mmol)を滴下した。30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水の混合液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣へアセトニトリル(200mL)を加え、70°Cで30分間懸濁攪拌した後、冷却し、4°Cで終夜攪拌した。析出している固体を濾過し、標記化合物(11. 2g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.62(2H,s), 5.42(2H,s), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.87–6.92(1H,m), 7.50(2H,d,J=8.0Hz), 7.57–7.62(1H,m), 7.75(2H,d,J=8.0Hz), 8.16–8.19(1H,m).

[0130] [実施例21]2-{[4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)ベニジル]オキシ}ピリジンの合成

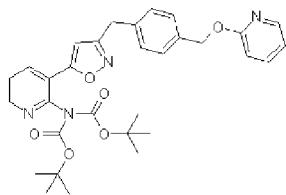
[化68]



2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]ピリジン(789g, 2. 99mol)のヘプタン溶液(2603g)にヘプタン(939mL)、テトラヒドロフラン(1199mL)を加え、窒素雰囲気下、攪拌しながらドライアイス／エタノールバスでゆっくりと冷却した。45分後、冷却を中断、内温:-12°Cで2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]ピリジン(0. 9g)を加えた。冷却を再開、-20°C/hで冷却した。約3時間後、1. 66M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(1980mL, 3. 29mol)を滴下した(80min, -67. 0~61. 4°C)。0. 5時間攪拌した後、同温でトリイソプロポキシボラン(674g, 3. 56mol)を滴下した(134min, -68. 2~60. 3°C)。同温で0. 5時間攪拌後、氷水バス冷却に換え、終夜攪拌した(外温:0°C)。翌日、水(5600mL)を滴下、分液装置に移して水層へ抽出した(pH:1. 2)。酢酸エチル(4800mL)を加え、攪拌しながら濃塩酸(約280mL)を滴下し(内温20°C以下)、pH:7. 1に調整した。有機層を分液、5%食塩水(約900g)で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール(3300mL)を加え減圧濃縮、さらにイソプロピルアルコール(3300mL)を加え減圧濃縮し、{4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸(646g)のイソプロピルアルコール溶液(2671g)を得た(收率:94. 4%)。得られた溶液を60°Cに加熱し、2, 2-ジメチル-1, 3-アプロパンジオール(354g, 3. 41mol)の入った容器へ吸引濾過して不溶物を除去ながら加え、次いでイソプロピルアルコール(685mL)で洗い込んだ。溶解確認後、バス温度:20°Cで攪拌、内温:28. 8°Cで結晶析出を確認した。1. 5時間後、バス温度:-20°Cとし、終夜攪拌した。析出した結晶を濾過、0°Cに冷却した少量のイソプロピルアルコールで結晶を洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物(779g)を白色結晶として得た(收率:92. 2%)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):0.94(6H,s), 3.74(4H,s), 5.35(2H,s), 6.87(1H,d,J=8.4Hz), 6.96~7.00(1H,m), 7.39(2H,d,J=8.0Hz), 7.67~7.74(3H,m), 8.14~8.17(1H,m).

[0131] [実施例22]ジ-tert-ブチル [3-(3-{4[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベンジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの合成  
[化69]

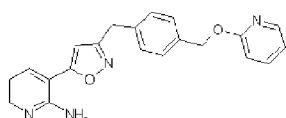


窒素雰囲気下、ジ-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート(164mg, 0.40mmol)、{4-[{(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸(138mg, 0.60mmol)、炭酸セシウム(391mg, 1.20mmol)、ヨウ化銅(I)(3.9mg, 5mol%)、および1,2-ジメトキシエタン(2.0mL)の混合物に[1,1'-ビス(ジフェニルfosfino)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタンコンプレックス(16.4mg, 5mol%)を加え、80°Cで1.5時間攪拌した。{4-[{(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸(46mg, 0.20mmol)を追加し、さらに4.5時間攪拌した。冷却後、酢酸エチルと5%食塩水を加え、不溶物を濾過した後、濾液を分液ロートへ移し分層した。有機層を5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(173mg)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1.23(9H,s), 4.05(2H,s), 5.34(2H,s), 6.32(1H,s), 6.76–6.79(1H,m), 6.86–6.90(1H,m), 7.28(2H,d,J=8.0Hz), 7.38–7.43(3H,m), 7.55–7.60(1H,m), 8.15–8.18(1H,m), 8.27(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.57(1H,dd,J=2.0,7.6Hz).

[0132] [実施例23]3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)–ピリジン-2-イルアミン

[化70]



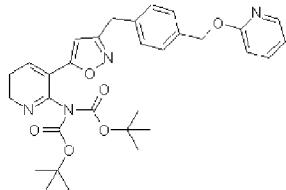
ジ-tert-ブチル [3-(3-{4[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベンジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネート(28.8mg, 51.6 μmol)をアセトニトリル(0.6mL)に溶解し、氷水冷下、濃塩酸(60 μL, 690 μmol)を

滴下し同温で1時間搅拌した。さらに濃塩酸(140  $\mu$  L, 1. 61mmol)を滴下し、同温で1時間、20°Cで3. 5時間搅拌した。氷水冷下、反応液に0. 5N水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(18. 3mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.07(2H,s), 5.37(2H,s), 5.42(2H,brs), 6.25 (1H,s), 6.71(1H,dd,J=5.2,7.6Hz), 6.80(1H,d,J=8.4Hz), 6.87–6.91(1H,m), 7.30(2H,d,J=7.6Hz), 7.44(2H,d,J=7.6Hz), 7.56–7.61(1H,m), 7.70(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.14(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.16–8.19(1H,m).

実施例24および実施例25は、実施例22の別途合成法である。

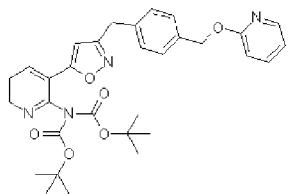
[0133] [実施例24]ジ-tert-ブチル [3-(3-{4[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベンジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの合成  
[化71]



窒素雰囲気下、ジ-tert-ブチル {3-[3-(ブロモメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート(68mg, 0. 15mmol)、{4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸(34mg, 0. 15mmol)、リン酸カリウム(35mg, 0. 17mmol)、トリフェニルホスフィン(7. 9mg, 0. 03mmol)、およびトルエン(1. 0mL)の混合物に酢酸パラジウム(1. 7mg, 5mol%)を加え、90°Cで16時間搅拌した。冷却後、酢酸エチルと水を加え、混合物を分液ロートへ移し分層した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去了した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物:ジ-tert-ブチル {3-[3-(ブロモメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート:ジ-tert-ブチル [3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートとの混合物(54mg, モル比=53:36:11)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1.23(9H,s), 4.05(2H,s), 5.34(2H,s), 6.32(1H,s), 6.76–6.79(1H,m), 6.86–6.90(1H,m), 7.28(2H,d,J=8.0Hz), 7.38–7.43(3H,m), 7.55–7.60(1H,m), 8.15–8.18(1H,m), 8.25–8.30(1H,m), 8.57(1H,dd,J=2.0,7.6Hz).

- [0134] [実施例25]ジ-tert-ブチル [3-(3-{4[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベンジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの合成  
[化72]



窒素雰囲気下、(5-{2-[ビス(tert-ブキカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンズルホネート(82mg, 0.15mmol)、{4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸(34mg, 0.15mmol)、リン酸カリウム(35mg, 0.17mmol)、トリフェニルホスフィン(7.9mg, 0.03mmol)、およびトルエン(1.0mL)の混合物に酢酸パラジウム(1.7mg, 5mol%)を加え、90°Cで16時間攪拌した。冷却後、酢酸エチルと水を加え、混合物を分液ロートへ移し分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物:(5-{2-[ビス(tert-ブキカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}イソキサゾール-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンズルホネート:ジ-tert-ブチル [3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの混合物(63mg, モル比=59:33:8)を淡黄褐色油状物として得た。

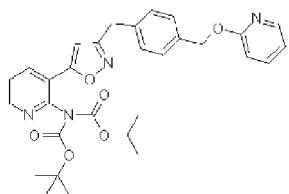
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1.23(9H,s), 4.05(2H,s), 5.34(2H,s), 6.32(1H,s), 6.76–6.79(1H,m), 6.86–6.90(1H,m), 7.28(2H,d,J=8.0Hz), 7.38–7.43(3H,m), 7.55–7.60(1H,m), 8.15–8.18(1H,m), 8.27(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.57(1H,dd,J=2.0,7.6Hz).

- [0135] 実施例26～27は、実施例22～23の別途合成法である。

- [0136] [実施例26]ジ-tert-ブチル [3-(3-{4[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベン

ジル}イソキサゾールー5ーイル)ピリジン-2ーイル]イミドジカーボネートの合成

[化73]



1バッチ目は以下のように実施した。あらかじめ窒素置換した500L反応缶2に、窒素気流下、ジー-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾールー5ーイル]ピリジン-2ーイル}イミドジカーボネート(20. 80kg, 50. 75mol)、2-{[4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2ーイル)ベンジル]オキシ}ピリジン(19. 61kg, 66. 00mol, 1. 30M/M)、(オキシジ-2, 1-フェニレン)ビス(ジフェニルホスフィン)(1. 367kg, 2. 54mol, 0. 05M/M)、炭酸カリウム(9. 11kg, 65. 91mol, 1. 30M/M)を加えた後、缶内を再度窒素置換してN, N-ジメチルホルムアミド(147kg, 7. 08w/w)を加え、攪拌を開始した。次いで、内温15~25°Cで、-0. 090MPa以上の減圧度で3~5分維持してから、窒素で減圧を解除した。この操作を合計5回繰り返して溶液の脱気をした。脱気終了後、酢酸パラジウムのN, N-ジメチルホルムアミド溶液(酢酸パラジウム(0. 570kg, 2. 54mol, 0. 05M/M)と脱気済のN, N-ジメチルホルムアミド(9. 8kg, 0. 5w/w, 洗い込み用に一部取分け)の混液)を加え、取分けた脱気済のN, N-ジメチルホルムアミドで洗い込んだ。続けて、10分攪拌した後、直ちに内温20~30°Cで脱気済の水(10. 4kg, 0. 5w/w)を滴下し、減圧度-0. 087MPaまで減圧して窒素で減圧を解除する操作を3回繰り返した。その後、速やかに約60°Cの温水を循環して内温を55~65°Cに調節し、加热開始から3時間攪拌した。HPLC分析により反応の終了を確認した後、内温0~25°Cでトルエン(90kg, 4. 34w/w)を加え、同温度範囲で水(156kg, 7. 5w/w)を滴下した。続いて、内温15~30°Cで30分攪拌後、30分以上静置して下層を除去した。缶内の上層に水(104kg, 5. 0w/w)を加え、内温15~30°Cで5分攪拌後、終夜静置し、不溶物を含まない下層のみを除去した。上層と不溶物を含む下層をセライト503RV(2. 8kg, 0. 135w/w)を敷いたろ過器で加压ろ過し、トルエン(18. 0kg, 0. 867w/w, 送り出し、洗い込み用に一部取分けた)で缶及びろ過器をかけ

洗った。得られたろ液及び洗液を500L反応缶2に戻し、先に取分けたトルエンで洗い込んだ。その後、内温を15～30°Cに調整した後、30分以上静置して下層を除去した。攪拌速度をほぼ最大に調節し、内温15～30°Cでn-ヘプタン(152kg, 7. 32 w/w)を1時間以上かけて滴下した後、同温度範囲で2時間以上攪拌した。続いて、内温15～30°Cでチオシアヌル酸(0. 90kg, 5. 08mol, 0. 1M/M)を30分以上かけて分割投入後、同温度範囲で1時間以上攪拌した。再び内温15～30°Cでチオシアヌル酸(0. 90kg, 5. 08mol, 0. 1M/M)を30分以上かけて分割投入し、同温度範囲で終夜攪拌した。終夜攪拌後、缶の内容液を、あらかじめ準備しておいたろ過器で活性炭ろ過し、n-ヘプタン-トルエン混液(n-ヘプタン(130kg)とトルエン(83kg)の混液、一部活性炭(精製白鷺)の湿潤用に取分け)で缶及びろ過器を洗い込んだ。再度、チオシアヌル酸(1. 80kg, 10. 16mol, 0. 2M/M)を投入した後、同量のセライト503RV、活性炭(精製白鷺)及びn-ヘプタン-トルエン混液を用いて活性炭ろ過処理を行なった。そこで、得られたろ液及び洗液を500L反応缶1に加え、40～70°Cの温水循環下、内容液が目視で約100Lとなるまで減圧濃縮した。なお、濃縮残渣は2バッチ目の活性炭ろ過が終了するまで、窒素雰囲気下、内温30°C以下で静置した。

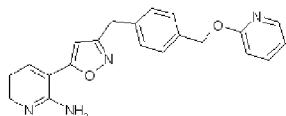
2バッチ目として上記と同様の操作を実施した。2バッチ目のろ液及び洗液を500L反応缶1に加え、1バッチ目の濃縮残渣と合わせて減圧濃縮を開始した。60～70°Cの温水循環下、留出が弱まったところで、トルエン(144kg)を添加した後、再度、60～70°Cの温水循環下、留出が弱まるまで減圧濃縮した。ここで、濃縮残渣を分析し、濃縮残渣中のジ-tert-ブチル [3-(3-{4[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベニジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネート含量及びトルエン含量からトルエン/目的物の比率(0. 167w/w)を算出した。トルエン(29. 66kg, トルエン/目的物の比率0. 700w/w相当)を添加し、内温15～30°Cで30分以上攪拌して、標記化合物のトルエン溶液(目的物を42. 37kg含有、収率:74. 7%)を得た。

HPLC条件 カラム:CAPCELL PAK C18 MGII (5 μm, 150x4.6mmI.D., SHISEIDO), 移動相:アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=180/820/1~900/100

／1(v／v／v)。

[0137] [実施例27]3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[化74]



ジ-tert-ブチル [3-(3-{4[(ピリジン-2-イルオキシ)メチル]ベンジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートのトルエン溶液(42.37kg(75.85 mol)含有)に内温-5~20°Cでギ酸(181kg, 4.27w/w)を滴下し、内温を22~32°Cで19~20時間攪拌した。HPLC分析で反応終了を確認した後、内温-5~10°Cまで冷却し、内容液を2分割して500L反応缶1及び2にそれぞれ加えた。

500L反応缶1について、以下のように後処理を実施した。攪拌下、内温-5~20°Cで水(74kg, 1.75w/w)を滴下し、さらに内温0~25°Cでtert-ブチルメチルエーテル(31.4kg, 0.74w/w)とn-ヘプタン(29.0kg, 0.684w/w)を加えた。内温15~25°Cで5分攪拌し、30分以上静置して下層を分取した。下層を缶に戻し、再び内温0~25°Cでtert-ブチルメチルエーテル(31.4kg, 0.74w/w)とn-ヘプタン(29.0kg, 0.684w/w)を加え、内温15~25°Cで5分攪拌後、30分以上静置して、もう一度下層を分取した。下層を缶に戻し、まず、内温0~25°Cで48%水酸化ナトリウム水溶液(116kg, 水酸化ナトリウムとして1392.0mol, 18.35M/M)を滴下した。次に、同温度範囲で酢酸エチル(96kg, 2.26w/w)を加え、48%水酸化ナトリウム水溶液(20.5kg, 水酸化ナトリウムとして246.0mol, 3.24M/M)を滴下した。さらに、ここに同温度範囲で約8%水酸化ナトリウム水溶液(48%水酸化ナトリウム水溶液(12.7kg, 水酸化ナトリウムとして152.4mol, 2.00M/M)と水(64kg, 1.5w/w)の混液)を下層のpHがpH8.00~9.00, 実測値:pH8.58)となるまで滴下した(0.75kg使用)。その後、内温20~30°Cで1時間以上攪拌してから終夜静置後、下層のpHを再確認(実測値pH8.29)し、下層を除去した。缶に残った上層に約5%炭酸水素ナトリウム水溶液(炭酸水素ナトリウム(5.3kg, 63.09m

ol)と水(101kg, 2. 375w/w)の混液)を加え、内温20~30°Cで1時間以上攪拌後、30分以上静置した。下層(pH8. 60)を除去した後、上層に水(106kg, 2. 5w/w)を加え、内温20~30°Cで1時間以上攪拌後、30分以上静置して、再び下層(pH7. 17)を除去した。

500L反応缶2について、500L反応缶1と並行して同様の後処理を実施した。

500L反応缶1の内容液を500L反応缶2に移送し、55~65°Cの温水循環下、内容液が約100Lとなるまで減圧濃縮した。次に、濃縮残渣にエタノール(42kg, 1. 0w/w)と酢酸エチル(96kg, 2. 26w/w)を加え5分攪拌した後、55~65°Cの温水循環下、減圧度-0. 092MPa以上でほぼ留出を認めなくなるまで減圧濃縮した。ここで、結晶の析出を認めたため、結晶が完全に溶解するまで少しづつ酢酸エチルを加えた(13. 85kg使用)。さらにエタノール(18. 3kg)及び酢酸エチル(6. 7kg)を加えた後、内温を50~55°Cに調整し、結晶が溶解していることを目視にて確認後、内温45~55°Cでn-ヘプタン(33. 5kg, 0. 79w/w)を30分以上かけて滴下した。続いて、内温45~50°Cで、国際公開第08/136279号パンフレットの明細書実施例18に記載の方法で合成できる3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0. 011kg)を加え、結晶の析出を確認後、同温度範囲で1時間以上攪拌した。内温45~55°Cでn-ヘプタン(66. 9kg, 1. 58w/w)を1時間以上かけて滴下した後、4時間以上かけて内温0~10°Cまで冷却し、同温度範囲で5時間以上攪拌した。内容液をサンプリングし、目的物の結晶化率が94%であることを確認した後、懸濁液を加压ろ過し、結晶をエタノール-酢酸エチル-n-ヘプタン混液(エタノール(3. 60kg, 0. 085w/w)と酢酸エチル(4. 15kg, 0. 098w/w)とn-ヘプタン(18. 81kg, 0. 444w/w)の混液)、エタノール-n-ヘプタン混液(エタノール(7. 25kg, 0. 171w/w)とn-ヘプタン(18. 81kg, 0. 444w/w)の混液)の順にかけ洗いを行い、標記化合物のwet粗結晶(36. 52kg)を微黄色結晶として得た。

あらかじめ窒素置換した500L溶解缶に、得られた3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミンのwet粗結晶(36. 52kg)およびエタノール(57. 9kg, 2. 37w/w)を順次加え、

内温70～75°Cまで加熱し、結晶を溶解させた。この溶解液を保温したままSUSフィルターを通じて500L晶析缶へ移送し、外温約65°Cで温めておいたエタノール(19.3kg, 0.8w/w)で500L溶解缶及びSUSフィルターを洗い込んだ。次に、ろ液を内温55～60°Cに調整して、缶内の溶液が均一であることを確認した。その後、内温をゆっくりと48～51°Cまで冷却したところ、結晶が析出した。再度、内温55～60°Cまで加熱して結晶を溶解した後、速やかに内温48～51°Cまで冷却し、直ちに、国際公開第08/136279号パンフレットの明細書実施例18に記載の方法で合成できる3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.011kg)を加えた。続いて、内温45～50°Cで結晶の析出を目視にて確認後、内温43～47°Cで1時間～1時間30分攪拌し、4時間以上かけて内温0～10°Cまで冷却した。ここで、析出した結晶をサンプリングし、その結晶形が標準品と同一であることを確認した後、同温度範囲で終夜攪拌した。翌日、結晶形が標準品と同一であることを確認した後、結晶を遠心分離機で2回に分けて固液分離し、それぞれエタノール19.3kgの約1/2量でかけ洗い、目的物のwet結晶(24.23kg)を得た。このwet結晶を混合型真空乾燥機に投入し、外温20～30°Cで6時間以上、外温35～45°Cで12時間以上減圧乾燥し、標記化合物(23.52kg, 65.63mol, 収率:86.8%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.07(2H,s), 5.37(2H,s), 5.42(2H,brs), 6.25(1H,s), 6.71(1H,dd,J=5.2,7.6Hz), 6.80(1H,d,J=8.4Hz), 6.87-6.91(1H,m), 7.30(2H,d,J=7.6Hz), 7.44(2H,d,J=7.6Hz), 7.56-7.61(1H,m), 7.70(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.14(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.16-8.19(1H,m).

HPLC条件 カラム:CAPCELL PAK C18 MGII (5 μm, 150x4.6mmI.D., SHISEIDO), 移動相:アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=180/820/1～900/100/1(v/v/v)。

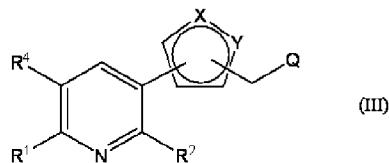
### 産業上の利用可能性

[0138] 本発明の製造方法によれば、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の効率的な製造方法が提供され、ヘテロ環置換ピリジン誘導体の工業的規模での製造することができるという、産業上の利用可能性がある。

## 請求の範囲

[1] 下式(III)

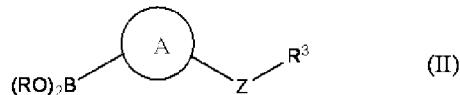
[化1]



で表される化合物と、溶媒中で、Pd触媒および塩基の存在下、

下式(II)

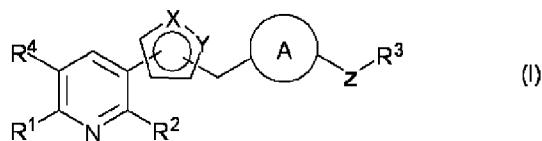
[化2]



で表される化合物と、を反応させる工程を含む、

下式(I)

[化3]



で表わされる化合物を製造する方法：

式中、

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-(R^{11}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-(R^{12}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基)、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を意味し；

$R^2$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、保護基で保護されていてもよいアミノ基、またはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味し；

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；

Qが、脱離基を意味し；

環Aが、ハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個もしくは2個有していてもよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し；

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OC$   
 $H_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、または $-SCH_2-$ を意味し；

Rが、水素原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を意味し、二つのRがいずれも $C_{1-6}$ アルキル基の場合は、一緒になって環を形成してもよく；

$R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 $\alpha$ から選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5もしくは6員ヘテロアリール基、または5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し；

$R^4$ が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

ただし、Zが単結合である場合または $R^3$ が水素原子である場合に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ は同時に水素原子とならない。

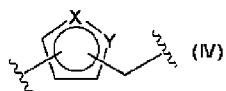
#### [置換基群 $\alpha$ ]

ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、および $C_{2-6}$ アルキニル基。

[2] 前記式(III)におけるQが、ハロゲン原子または置換スルホニルオキシ基である、請求項1に記載の製造方法。

[3] 前記式(I)における

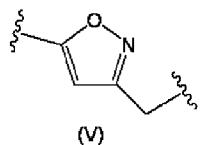
#### [化4]



で表される部分構造が、下記の部分構造である請求項1または請求項2のうち何れ

か一項に記載の製造方法。

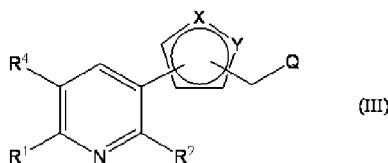
[化5]



[4] 前記R<sup>2</sup>が、保護基で保護されていてもよいアミノ基の場合、前記保護基を脱保護する工程をさらに含む、請求項1ないし3のうち何れか一項に記載の製造方法。

[5] 前記下式(III)

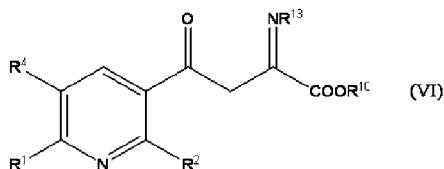
[化6]



で表される化合物は、

下式(VI)

[化7]



で表される化合物を環化反応させる工程と、

還元反応を行う工程と、

次いで、ハロゲン化を行う工程と、

を含む請求項1ないし4のうち何れか一項に記載の製造方法：

(上式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、及びQは上記と同じ定義であり、

R<sup>10</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、

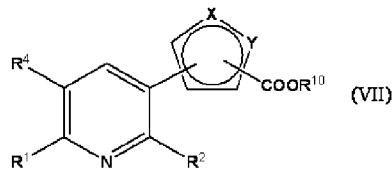
R<sup>13</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)。

[6] 前記前記R<sup>2</sup>が保護基を有するアミノ基の場合、前記還元反応の後に、前記保護基を脱保護する工程をさらに含む、請求項5に記載の製造方法

[7] 前記R<sup>2</sup>がアミノ基の場合、前記アミノ基を保護する工程をさらに含む、請求項5または6に記載の製造方法。

[8] 下式(VII)

[化8]



で表される化合物またはその塩：

式中、

R<sup>1</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R<sup>11</sup>—NH—(R<sup>11</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)、R<sup>12</sup>—(CO)—NH—(R<sup>12</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基)、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し；

R<sup>2</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、保護基で保護されていてもよいアミノ基、またはジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味し；

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；

R<sup>4</sup>が、水素原子またはハロゲン原子を意味し、

R<sup>10</sup>が、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

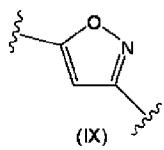
[9] 前記式(VII)における

[化9]



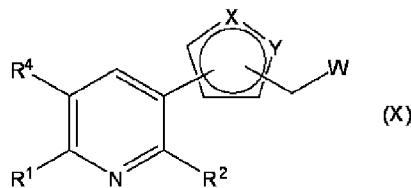
で表される部分構造が、下記の部分構造である請求項8に記載の化合物またはその塩。

[化10]



[10] 下式(X)

[化11]



で表される化合物またはその塩:

式中、

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-$ ( $R^{11}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-$ ( $R^{12}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基)、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を意味し；

$R^2$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、保護基で保護されていてよいアミノ基、またはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味し；

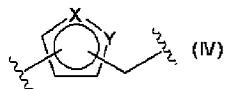
XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；

Wが、水酸基、ハロゲン原子、または置換スルホニルオキシ基を意味し；

$R^4$ が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

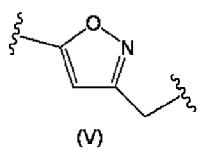
[11] 前記式(X)における

[化12]



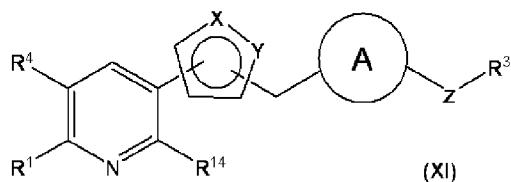
で表される部分構造が、下記の部分構造である請求項10に記載の化合物またはその塩。

[化13]



[12] 下式(XI)

[化14]



で表わされる化合物またはその塩:

式中、

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-$ ( $R^{11}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-$ ( $R^{12}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基)、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を意味し;

$R^{14}$ が、保護基で保護されたアミノ基を意味し;

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し;

環Aが、ハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個もしくは2個有していてよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し;

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OC$  $H_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、または $-SCH_2-$ を意味し;

$R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 $\alpha$ から選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5もしくは6員ヘテロアリール基、または5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し;

$R^4$ が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

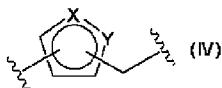
ただし、Zが単結合である場合またはR<sup>3</sup>が水素原子である場合に、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は同時に水素原子とならない。

[置換基群α]

ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、およびC<sub>2-6</sub>アルキニル基。

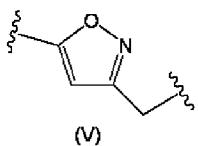
[13] 前記式(XI)における

[化15]



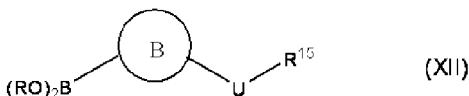
で表される部分構造が、下記の部分構造である請求項12に記載の化合物またはその塩。

[化16]



[14] 下式(XII)

[化17]



で表される化合物またはその塩：

式中、

環Bが、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個もしくは2個有していてよいベンゼン環を意味し；

Uが、-CH<sub>2</sub>O-を意味し；

Rが、水素原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、二つのRがいずれもC<sub>1-6</sub>アルキル基の場合は、一緒になって環を形成してもよく；

R<sup>15</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群αから選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてよいピリジン環を意味する。

[置換基群  $\alpha$  ]

ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、および $C_{2-6}$ アルキニル基。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/JP2008/073545
--

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D413/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07F5/02 (2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/04, A61P31/10, C07D413/14, C07F5/02, A61K31/4439

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHANG, K.Y. et al, Synthesis and structure-activity relationships of quaternary ammonium cephalosporins with 3-pyrazolylpyridinium derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, Vol.10, No.11, p.1211-1214 Compound 6a, 8a	8, 10
X	JP 2001-525802 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.), 11 December, 2001 (11.12.01), Example 35, b & WO 98/50385 A1 & EP 986562 A1 & US 6200975 B1	8, 9
X	LUKEVICS, E. et al, Synthesis and cytotoxicity of silyl- and carbonyl-substituted isoxazoles, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2000, Vol.36, No.10, p.1226-1231 Compound 12	8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 March, 2009 (19.03.09)

Date of mailing of the international search report  
31 March, 2009 (31.03.09)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073545

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PLATE, R. et al, Synthesis and Muscarinic Activities of 3-(Pyrazolyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine Derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1996, Vol.4, No.2, p.227-37 Scheme4, Compound 12	8
X	VRZHESHCH, P.V. et al, Supercooperativity in platelet aggregation: Substituted pyridyl isoxazoles, a new class of supercooperative platelet aggregation inhibitors, FEBS Letters, 1994, Vol.351, No.2, p.168-70 Compound 3a	10
X	JP 2005-533052 A (BAYER AG.), 04 November, 2005 (04.11.05), Examples 1 to 3 & WO 2003/104227 A1 & EP 1515967 A1 & US 2006/160877 A1 & EP 1515967 B1	14
X	LO,L. et al, Development of highly selective and sensitive probes for hydrogen peroxide, Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 2003, No.21, p.2728-2729 Compound 12	14
X	JP 2006-248938 A (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 21 September, 2006 (21.09.06), Par. No. [0055], compound B (Family: none)	14
A	WO 2007/052615 A1 (EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD.), 10 May, 2007 (10.05.07), Full text & US 2007/105904 A1 & EP 1944303 A1	1-7,11-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2008/073545**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It is considered that the special technical feature of the invention of claim 1 resides in a process for producing a final product (I) by reacting a compound (III) having a 5-membered heterocyclic ring having a pyridine bound thereto with a compound (II) having an unsaturated ring having a substituent boron bound thereto. The common matter between the invention of claim 1 and the inventions of claims 2-13 is a compound having a 5-membered heterocyclic ring having a pyridine bound thereto, and the common matter between the invention of claim 1 and the invention of claim 14 is a compound having an unsaturated ring having a substituent boron bound thereto.

(continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest  
the**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/JP2008/073545
--

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

However, the inventions of claims 2-13 and the invention of claim 14 share no common matter. Therefore, claims 1-14 do not comply with the requirement of unity of invention. The number of inventions described in claims 1-14 is two. (See PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines, Tentative Japanese Translation, Part III, Chapter 10, Unity of Invention, 10.22, Example 2).

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07D413/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07F5/02(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)n

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07D413/04, A61P31/10, C07D413/14, C07F5/02, A61K31/4439

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

Cplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	CHANG, K. Y. et al, Synthesis and structure-activity relationships of quaternary ammonium cephalosporins with 3-pyrazolylpyridinium derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, Vol. 10, No. 11, p. 1211-1214 Compound 6a, 8a	8, 10
X	JP 2001-525802 A (MERCK SHARP & DOHME LTD) 2001.12.11, 実施例35のb & WO 98/50385 A1 & EP 986562 A1 & US 6200975 B1	8, 9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 19.03.2009	国際調査報告の発送日 31.03.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 大宅 郁治 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 3842

C(続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	LUKEVICS, E. et al, Synthesis and cytotoxicity of silyl- and carbonyl-substituted isoxazoles, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2000, Vol. 36, No. 10, p. 1226-1231 Compound 12	8
X	PLATE, R. et al, Synthesis and Muscarinic Activities of 3-(Pyrazolyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine Derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 4, No. 2, p. 227-37 Scheme4 の Compound 12	8
X	VRZHESHCH, P. V. et al, Supercooperativity in platelet aggregation: Substituted pyridyl isoxazoles, a new class of supercooperative platelet aggregation inhibitors, FEBS Letters, 1994, Vol. 351, No. 2, p. 168-70 Compound 3a	10
X	JP 2005-533052 A (BAYER AG) 2005.11.04, 実施例 1-3 & WO 2003/104227 A1 & EP 1515967 A1 & US 2006/160877 A1 & EP 1515967 B1	14
X	LO, L. et al, Development of highly selective and sensitive probes for hydrogen peroxide, Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom), 2003, No. 21, p. 2728-2729 Compound 12	14
X	JP 2006-248938 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2006.09.21, 段落【0055】の化合物 B (ファミリーなし)	14
A	WO 2007/052615 A1 (EISAT R & D MANAGEMENT CO LTD) 2007.05.10, 全文 & US 2007/105904 A1 & EP 1944303 A1	1-7, 11-13

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に係る発明の特別な技術的特徴は、ピリジンが結合した5員複素環の構造を有する化合物IIIと置換ホウ素が不飽和環に結合した構造を有する化合物IIを反応させて最終生成物Iを製造する方法であると認められる。請求の範囲1に係る発明と請求の範囲2-13に係る発明に共通する事項は、ピリジンが結合した5員複素環の構造を有する化合物であり、請求の範囲1に係る発明と請求の範囲14に係る発明に共通する事項は、置換ホウ素が不飽和環に結合した構造を有する化合物である。

しかしながら、請求の範囲2-13に係る発明と請求の範囲14に係る発明は、共通する事項がないから、請求の範囲1-14は発明の単一性を満たしていない。請求の範囲1-14に記載されている発明の数は2である。（PCT国際調査及び予備審査ガイドライン 日本語仮訳 第III部 第10章 発明の単一性 10.22 例2を参照。）

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付はあつたが、異議申立てはなかつた。